



**Emília José da Costa Tuberculose no Centro Hospitalar Póvoa
Pereira Machado Varzim/Vila do Conde 2008/2009**



Emília José da Costa Pereira Machado Tuberculose no Centro Hospitalar Póvoa Varzim/Vila do Conde 2008/2009

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia, realizada sob a orientação científica da Mestre Alberta Maria da Silva Cruz, Assessor da Carreira Técnica Superior de Saúde do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, e co-orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Leite Velho Mendo Barroso, Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho a todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para que tal fosse possível.

o júri

Presidente	Professora Doutora Ângela Cunha, Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro.
Orientadora	Mestre Alberta Maria da Silva Cruz, Assessor da Carreira Técnica Superior de Saúde do Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim/ Vila do Conde.
Co-orientadora	Professora Doutora Sónia Alexandra Leite Velho Mendo Barroso, Professora auxiliar do departamento de Biologia da Universidade de Aveiro.
Arguente	Doutora Sónia Cristina das Neves Ferreira, Instituto de Educação e Cidadania.

agradecimentos

Ao Professor Doutor António Correia, por toda a disponibilidade demonstrada sempre que solicitado.

À Mestre Alberta Cruz minha orientadora no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, pelo excelente acompanhamento e incentivo demonstrado durante a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Sónia Mendo, minha co-orientadora, todo o apoio demonstrado na realização deste trabalho.

Agradeço ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde por me terem facultado todos os dados para a elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, por todo o apoio dado ao longo da realização deste projecto de investigação.

A todos as pessoas que de algum modo tenham contribuído para que este projecto se tornasse realidade.

Palavras-chave

Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, resistências, antibióticos, VIH

resumo

Evidências de doença encontradas em ossos de origem pré-histórica humana e animal demonstram que as micobactérias causavam doença no homem antes mesmo da história escrita. A tuberculose, durante os séculos XVIII e XIX, era conhecida como a peste branca, dizimando populações por toda a Europa. De acordo com a World Health Organization, a tuberculose ainda mata milhões de seres humanos, principalmente em países subdesenvolvidos.

O *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose, é uma das várias espécies de micobactérias capazes de causar doença no homem.

Pensa-se que o aumento no número de novos casos de tuberculose activa está associado há epidemia do vírus da imunodeficiência humana –VIH.

O laboratório fornece informações que vão ajudar a: (1) fazer um diagnóstico definitivo entre tuberculose ou doença causada por outras micobactérias, através do isolamento e identificação do agente etiológico; (2) tratar efectivamente o doente, determinando a susceptibilidade da sua resposta aos antibióticos através do estudo periódico de amostras que deverão evidenciar uma diminuição no número de microrganismos tanto no exame directo como no cultural.

Este trabalho consiste no estudo da prevalência e resistência aos antibióticos apresentada pelos doentes do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde durante 2008-2009. Este estudo foi efectuado utilizando vários produtos biológicos tais como: expectoração, líquido pleural, urina, lavados gástricos e brônquicos, etc.

O método utilizado para descontaminar as amostras foi o BBL MycoPrep System. O exame cultural das micobactérias consistiu na utilização simultânea do sistema automático Bact/AERT® 3D e do meio Löwenstein-Jensen.

A prevalência da tuberculose durante 2008-2009 foi semelhante (24 casos em 2008 e 29 em 2009), e a maioria dos casos ocorreu nas faixas etárias dos 18-50 anos e em indivíduos do sexo masculino.

Verificou-se que a resistência aos antibióticos de 1ª linha ainda não representa um problema significativo na região estudada, mas que o sistema de vigilância nacional e a revitalização de programas de controlo da tuberculose são muito necessários.

keywords

Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, resistances, antibiotics, VIH

abstract

Mycobacteria caused disease in humans long before recorded history, with evidence of disease found in the bones of prehistoric humans and animals. It continued into the eighteenth and nineteenth centuries as the white plague, decimating the populations of Europe.

According to the World Health Organization, tuberculosis still kills millions of humans in underdeveloped countries.

Mycobacterium tuberculosis, the cause of tuberculosis, is one of several recognized species of mycobacteria known to cause disease in humans.

It is thought that the increase in new active cases of tuberculosis is related to the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) epidemic.

The laboratory provides information that will help to: (1) make a definitive diagnosis of tuberculosis or other mycobacterial disease by isolation and identification of the etiologic agent, (2) treat the patient effectively by determining susceptibility of the chemotherapeutic response of the patient by periodic examination of specimens for evidence of a decrease in numbers of organisms by smear and colony count in culture.

This paper presents information obtained on the prevalence and antibiotics resistance in patients attending the Póvoa de Varzim/ Vila do Conde Hospital Centre in 2008-2009, and includes several biological products like sputum, pleural fluid, urine, gastric washings, bronchial washings, etc.

The BBL MycoPrep System was used to specimen digestion/decontamination, and the BacT/ALERT® 3D automated system, as well as Löwenstein-Jensen medium cultures where used to detect mycobacterial growth.

The prevalence of tuberculosis during the two years was similar (24 cases in 2008 and 29 cases in 2009) and most cases occurred among 18-50 year old male individuals.

Resistance to first-line antibiotics is not yet a severe problem in this region, as we can see from this paper, but an effective countrywide tuberculosis surveillance system and a revitalization of tuberculosis control programmes is necessary.

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve...
A vida é muito para ser insignificante.”

Charles Chaplin

Índice

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – RESUMO HISTÓRICO.....	2
3 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	6
3.1 – <i>No MUNDO</i>	6
3.2 – <i>Na EUROPA</i>	9
3.3 – <i>Em PORTUGAL</i>	10
4 – LEGISLAÇÃO EM VIGOR	13
5 – ETIOLOGIA.....	15
6 – MODO DE TRANSMISSÃO DA TUBERCULOSE	20
7 – LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA.....	21
8 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
9 – DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.....	24
9.1 – <i>TESTE DA TUBERCULINA</i>	24
9.2 – <i>EXAME DIRECTO AO MICROSCÓPIO (BACILOSCOPIA)</i>	27
9.2.1 – <i>MÉTODO DE COLORAÇÃO TAN-THIAN-HOK (5)</i>	29
9.3 – <i>EXAME CULTURAL</i>	32
9.3.1 – <i>SEMENTEIRA EM MEIO SÓLIDO</i>	32
9.3.2 – <i>SEMENTEIRA EM MEIO LÍQUIDO</i>	35
10 – RESPOSTA IMUNITÁRIA À INFECÇÃO	38
11 – TRATAMENTO E PREVENÇÃO	40
11.1 – <i>RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS</i>	41
11.2 – <i>TIPOS DE RESISTÊNCIAS</i>	41
12 – VACINA CONTRA A TUBERCULOSE.....	43

13 – OBJECTIVO DA DISSERTAÇÃO	43
14 – MATERIAIS E MÉTODOS	44
14.1 – <i>AMOSTRAS</i>	44
14.2 – <i>EQUIPAMENTO</i>	44
14.3 – <i>MEIOS DE CULTURA</i>	44
15 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	46
16 – CONCLUSÃO	54
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXOS.....	65

Lista de abreviaturas

ARS – Administração Regional de Saúde

ATS – Sociedade Torácica Americana

BAAR – Bacilo Álcool Ácido-Resistente

BACTEC – Becton Dickinson Diagnostic Systems

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin

BK – Bacilo de Koch

CD4+ – Cluster of Differentiation 4 glicoprotein

CD8+ – Cluster of Differentiation 8 glicoprotein

CDC – Centro de Controlo de Doenças

CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico

CHPV/VC – Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/ Vila do Conde

CRTMR – Centro de Referência para Tuberculose Multi Resistente

DGS – Direcção Geral de Saúde

DOTS – Toma de Medicamentos Sobre Observação Técnica

ECDC – Centro de controlo de doenças na Europa

EFTA – Associação Europeia de livre Comércio

FNT – Factor de Necrose Tumoral

VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

IFN- γ – Interferon Gamma

IGRA – Interferon Gamma Release Assays

IL – Interleucina

INH – Isoniazida

MDG – Millennium Development Goal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reacção em Cadeia da Polimerase

PNT – Plano Nacional de Controlo da Tuberculose

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PPD – Derivado Proteico Purificado

RA – Regiões Autónomas

RIF – Rifampicina

SIDA – Síndrome Imunodeficiência Adquirida

SVIG –TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose

TB – Tuberculose

TB - MR – Tuberculose Multiresistente

TB-XDR – Tuberculose Extensivamente Resistente

UE – União Europeia

UICTDR – União Internacional Contra a Tuberculose e as Doenças Respiratórias

WHO – Organização Mundial de Saúde

ZN – Zielh-Neelsen

Lista de figuras

<i>Figura 1 – “Bacilo de Koch”</i>	3
<i>Figura 2 – Sanatório</i>	4
<i>Figura 3 – Incidência de casos de Tuberculose no Mundo em 2008</i>	7
<i>Figura 4 – Prevalência de VIH positivos em novos casos de Tuberculose no Mundo em 2008</i>	8
<i>Figura 5 – Incidência de casos de TB notificados por 100 mil habitantes em 2008 na UE e EFTA.</i>	9
<i>Figura 6 – Taxa de incidência de Tuberculose entre 1990 e 2009.</i>	10
<i>Figura 7 – Distribuição étnica das taxas de Incidência de TB entre 2000 a 2009.</i> 11	
<i>Figura 8 – Classificação de Micobactérias</i>	16
<i>Figura 9 – Micobactérias atípicas</i>	17
<i>Figura 10 – M. tuberculosis ao microscópio.</i>	18
<i>Figura 11 – Formação de Cordas</i>	19
<i>Figura 12 – Micobacterium tuberculosis em Löwentin-Jesens</i>	19
<i>Figura 13 – Esquema representativo do modo de transmissão da tuberculose</i>	21
<i>Figura 14 – Localização da tuberculose</i>	25
<i>Figura 15 – Sintomas da tuberculose pulmonar</i>	23
<i>Figura 16 – Prova da tuberculina</i>	25
<i>Figura 17 – Execução de esfregaço</i>	28
<i>Figura 18 – Coloração segundo o método Tan-Thiam-Hok (5)</i>	30
<i>Figura 19 – Micobacterium tuberculosis ao microscópio.</i>	31
<i>Figura 20 – Sementeira em meio sólido.</i>	33
<i>Figura 21 – Aspecto das colónias de M. tuberculosis em meio sólido</i>	34
<i>Figura 22 – Sementeira em meio líquido.</i>	37
<i>Figura 23 – Aparelho Bact/Alert 3D da bioMérieux.</i>	37
<i>Figura 24 – Mecanismo Imunitário da tuberculose</i>	39
<i>Figura 25 – Fármacos utilizados no tratamento da tuberculose</i>	40
<i>Figura 26 – Número de casos incidentes de TB-MR entre 2000 e 2009</i>	42

<i>Figura 27 – Amostras positivas e doentes com M. tuberculosis entre 2008 e 2009.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 28 – distribuição por sexo dos doentes com M. tuberculosis em 2008 e 2009</i>	<i>49</i>
<i>Figura 29 – Distribuição por idades das amostras positivas</i>	<i>49</i>
<i>Figura 30 – Casos positivos por tipo de amostras</i>	<i>50</i>
<i>Figura 31 – Distribuição dos pedidos por serviço entre 2008 e 2009.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 32 – Resistências aos antibióticos</i>	<i>52</i>
<i>Figura 33 – Co- infecção tuberculose/VIH</i>	<i>53</i>
<i>Figura 34 – Banda Desenhada “ Luis Figo e a Taça Mundial conta a tuberculose</i>	<i>55</i>

Lista de tabelas

<i>Tabela 1 – Casos novos e retratados por distritos e RA em 2009</i>	<i>12</i>
<i>Tabela 2 – Limitações do Teste Cutâneo da Tuberculina</i>	<i>26</i>
<i>Tabela 3 - Exame cultural.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 4 – Resumo da quantidade de amostras pedidas e amostras positivas para micobacterias nos últimos 2 anos no CHPV/VC.....</i>	<i>47</i>

1 – INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença com grande impacto mundial, contabilizando milhões de mortes todos os anos, por esse motivo é considerada uma emergência global pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008).

É uma doença que nos acompanha há milhões de anos, atravessou todas as sociedades e chegou até nós. É uma doença potencialmente mortal (Linhas de Orientação para Enfermeiros, 2008).

Como diz o professor Acácio Rodrigues, quando um autor como Camilo Castelo Branco queria matar alguém essa personagem adquiria rapidamente tuberculose, que na altura se referenciava como “A tísica galopante”: uma forma pneumónica de tuberculose contraída sobretudo por quem estivesse imunodeprimido. (Rodrigues, 2006/2007).

Está essencialmente associada a grandes aglomerados populacionais com fracos recursos higieno-sanitários, tem uma forte incidência em países pobres como: África, Ásia, América do Sul, Europa de Leste e Rússia (CDC, 2005a). Atinge geralmente os pulmões, podendo também atingir outros órgãos nomeadamente espinal-medula, rim, intestino, bexiga e cérebro (Pereira, 2008) podendo levar à morte caso não seja tratada convenientemente (CDC, 2009).

Existem duas formas de manifestação da doença: forma activa ou seja infecção propriamente dita, e forma latente, aquela em que a pessoa embora esteja infectada com o bacilo não apresenta sintomas. Identificar e tratar as pessoas com tuberculose latente é fundamental para evitar a progressão desta enfermidade, pois estas pessoas podem a todo o momento desenvolver a doença (CDC, 2005b). É possível tratar pessoas com tuberculose latente usando isoniazida durante 9 meses (CDC, 2009). Tratar a tuberculose latente em indivíduos infectados com o Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) positivo reduz a probabilidade de desenvolver TB activa em 60% dos casos (ECDC, 2008).

A tuberculose é uma doença grave adquirida após a inalação da bactéria bacilo de Kock (BK) em aerossóis produzidas por pessoas com doença pulmonar. Alguns factores, como a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA),

aumentam a hipótese de contrair tuberculose devido ao estado de imunodepressão dos doentes (CDC, 2005 c).

Embora a tuberculose seja uma doença para a qual existe tratamento eficaz usando uma combinação de antibióticos, o tratamento inadequado ou incumprimento do mesmo pode resultar em falha da cura, recaída precoce ou o desenvolvimento de tuberculose resistente aos medicamentos, tornando-se num grave problema de Saúde Pública (ECDC, 2008).

A resistência aos antibióticos está a aumentar como consequência de décadas de má utilização das drogas. Tuberculoses multirresistentes (TB-MR) referem-se a estirpes de bacilos que são resistentes a pelo menos dois dos antibióticos mais utilizados (Rifampicina e Isoniazida), embora existam outras estirpes que são resistentes a todos os antibióticos utilizados para o seu tratamento (Fluroquinolonas; Canamicina; Amicacina, Capromocina) a tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), tornando-se num grave problema de Saúde Pública (WHO, 2009).

2 – RESUMO HISTÓRICO

Existem relatos de evidência da tuberculose em ossos humanos pré-históricos encontrados na Alemanha datados de 8.000 a.C. (Pina, 2000). Utilizando métodos de biologia molecular, foi possível encontrar sequências conhecidas do genoma da micobactéria em material retirado de múmias egípcias, datadas com 4.000 anos (Lapa *et al.* 2004).

Em 1859 Hermann Brehmer criou o primeiro sanatório para doentes com TB em Gomersdorf, baseado no facto da inexistência da doença em pessoas que viviam nas montanhas e na sua própria experiência, uma vez que se curou nas montanhas dos Himalaias (Belculfiné, 2009).

Em 1882, Robert Koch anunciou pela primeira vez a descoberta do agente causador da tuberculose (Belculfiné, 2009). Até ao início do sec. XX, a tuberculose era tida como uma doença hereditária, raramente relacionada com as

más condições do meio ambiente. Os doentes eram escondidos pelas famílias, favorecendo assim a sua disseminação (Porto A., 2007).



Figura 1 – Bacilo de Koch

Bacilo tuberculose por microscopia electrónica Adaptado de Palomino 2007
Disponível em: http://www.anapolis.go.gov.br/noticias/24_marco.htm. Acedido em 12-12-2010.

Em 1921 o bacteriologista francês, Albert Calmette trabalhou em conjunto com Camille Guérin desenvolvendo uma vacina contra a TB: a BCG (Bacilo Calmette-Guérin), constituída por bacilos tuberculosos bovinos vivos, após 13 anos de passagens sucessivas em neios de cultura realizadas a cada três semanas, perfazendo o total de 231 passagens. A utilização da vacina BCG foi adotada largamente a partir de 1920, incentivada pela Organização Mundial da Saúde OMS (Pereira, 2007).

Desde 1924 que se pratica a vacinação de recém-nascidos com BCG (Linhas de orientação para enfermeiros, 2008). Na década de 40, o tratamento para a tuberculose resumia-se a repouso e boa alimentação (Duarte *et al.*, 2007).



Figura 2 – Sanatório

Adaptado de Palomino 2007 Disponível em: http://www.anapolis.go.gov.br/noticias/24_marco.htm.
Acedido em 12-12-2010.

Na década de sessenta institui-se o esquema do uso de dois antibióticos simultaneamente, durante 18 a 24 meses. Este esquema permitia curar 95% dos casos da doença, no entanto isola os doentes da sociedade durante longos períodos de tempo (Jawahar, 2004). O uso de fármacos específicos para o tratamento da tuberculose mudou radicalmente a evolução da doença sendo que taxas de 50% de mortalidade começam a dar lugar a reais possibilidades de tratamento e cura (Mitchison, 2005).

A partir de 1980 diversos factores como: a epidemia do HIV; problemas socioeconómicos mundiais; o aparecimento de estirpes de *M tuberculosis* multi-resistentes; grandes movimentos migratórios e as deficiências nos programas de controlo e sistemas de saúde, contribuíram para um aumento significativo do número de casos de tuberculose nos países em desenvolvimento e o reaparecimento da doença nos países industrializados da Europa e América do Norte (Ducati *et al.*, 2006).

Em 1993 com a declaração da Organização Mundial de Saúde (OMS), de que a tuberculose se encontra em estado de emergência no mundo, foi recomendada a estratégia de curta duração, Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) toma de medicação sobre observação técnica que contempla cinco elementos essenciais para a política de controlo da tuberculose, recomendados pela OMS (DGS, 2006).

- Adesão política por parte das autoridades governamentais;
- Acesso assegurado a microscopia da expectoração de qualidade controlada;
- Garantia de medicação estandardizada em regime de tratamento de curta duração, sob condições de gestão adequadas, incluindo a toma directamente observada;
- Fornecimento ininterrupto de medicamentos de qualidade garantida;
- Sistema de registo e análise de dados permitindo avaliar os resultados do tratamento em todos os doentes, assim como o desempenho do programa.

No ano 1995 em Portugal foi implementado o Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose (PNT) instituído pelo Diário da Republica II Série nº 218 de 20-09-1995 cujo objectivo é:

- a) Implementação da estratégia global DOTS, uma das mais bem sucedidas iniciativas de saúde pública com baixos custos alguma vez implementada a nível mundial;
- b) Implementação dos tratamentos personalizados (estratégia DOTS-plus);
- c) Intervenção activa na comunidade para cura e detecção de novos casos;
- d) Plano de intervenção na co-infecção TB/VIH.

Dado o aumento da incidência da doença em 2006, a Organização Mundial de Saúde reconheceu que sozinha não conseguia controlar a doença, criou-se então o programa “STOP TB” que reúne instituições de alto nível científico e/ou poder económico tais como: a OMS, o Banco Mundial, Centers for Disease Control (CDC) - Atlanta (EUA), entre outros (WHO, 2007) cujo objectivo é:

- Prosseguir e valorizar com alta qualidade a expansão da DOTS;
- Valorizar as necessidades das populações pobres e vulneráveis;
- Contribuir para o reforço do sistema de saúde baseado em cuidados primários de saúde;
- Envolvimento de todos os prestadores de saúde;
- Capacitar pessoas com tuberculose, e as comunidades através de parcerias;
- Capacitar e promover a investigação.

3 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

3.1 – No Mundo

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2007 apurou que cerca de um terço da população (2 biliões), encontra-se infectada por *M. tuberculosis*, na sua maioria com TB latente representando um importante reservatório de reactivação da doença.

Calcula-se que cerca de 10% das pessoas com TB latente virá a desenvolver TB activa, sendo que na maioria das situações a forma activa da doença desenvolve-se nos dois anos após a infecção (WHO, 2008).

Em 2008 estimava-se que a nível mundial a TB a tinha uma prevalência de 11 milhões de casos (9,6-13,3 milhões) e uma incidência de 9,4 milhões de casos (8,9-9,9 milhões), verificando-se um ligeiro aumento em relação a 2007 cuja estimativa era de 9,3 milhões. Como infecção oportunista que é estima-se que tenha causado a morte a 1,3 milhões de pessoas, ocorrendo a grande maioria na Ásia e África. As taxas de incidência “per capita” mais elevadas encontram-se nos países da África subsaariana com 1000 casos/100000 habitantes (WHO, 2009; PNT, 2010).

Em 2009, das 9,4 milhões de pessoas infectadas com TB, cerca de 1.4 milhões (15%) eram HIV positivo. Dessas notificações 83% são derivadas da África, sudeste da Ásia e regiões do Pacífico Ocidental (PNT, 2010).

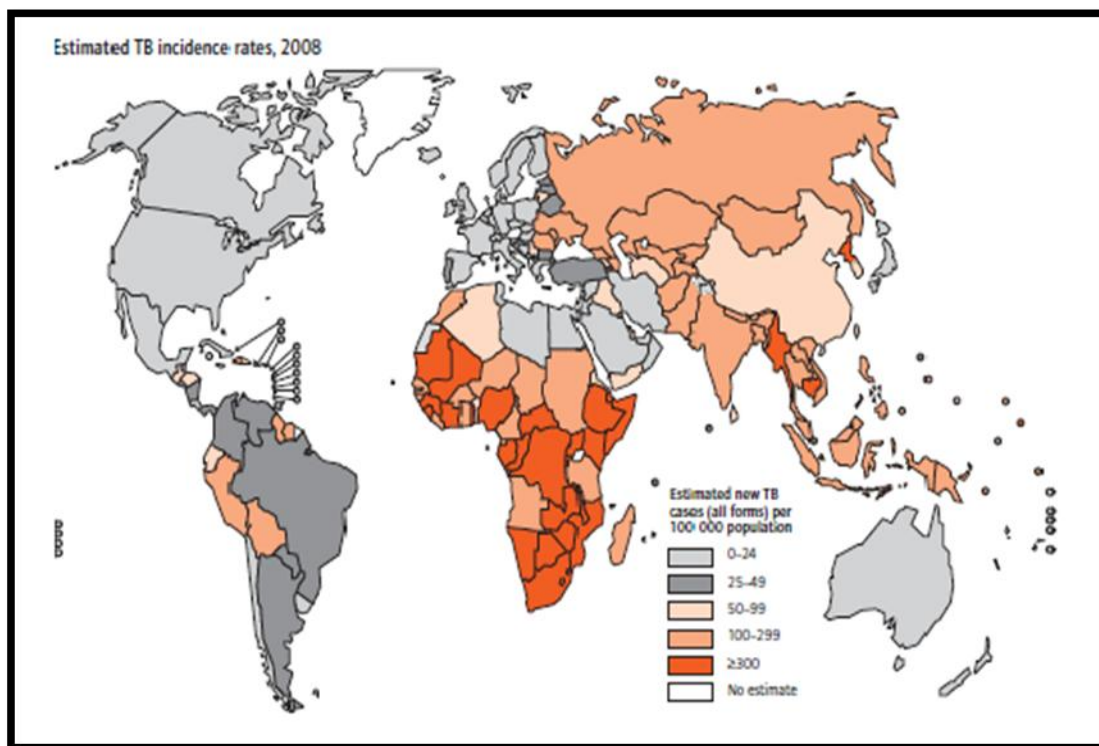


Figura 3 – Incidência de casos de Tuberculose no Mundo em 2008

Fonte: World Health Organization in Global tuberculosis control, A short Update to the 2009 Report Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866_eng.pdf. Acedido em 07-03-2010.

Sabendo da associação da TB com a infecção do VIH estima-se que cerca de 1,4 milhões (1.2-1.6 milhões) de mortes causadas pela tuberculose ocorrem em pessoas HIV-positivas. Em todos os continentes há países cuja prevalência de HIV entre os portadores de TB é superior a 5%, sendo a maior concentração (prevalência > a 50%) em sete países de África Subsaariana e na Moldávia (WHO, 2009; PNT, 2010).

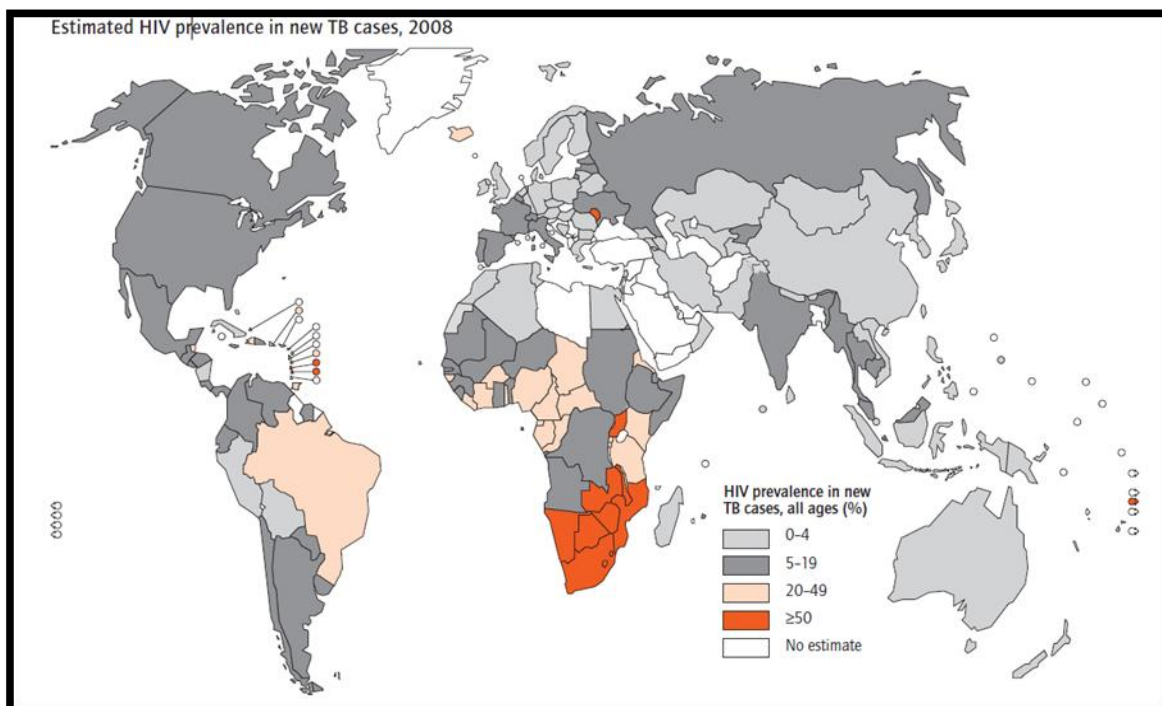


Figura 4 – Prevalência do VIH positivo em novos casos de tuberculose no Mundo em 2008

Fonte: World Health Organization in Global tuberculosis control, A short Update to the 2009 Report. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866_eng.pdf. Acedido em 07-03-2010.

Segundo a OMS, em 2009 a carga global da TB decaiu lentamente. Se as tendências actuais se mantiverem, o mundo alcançará o objectivo imposto pelo MDG (Millennium Development Goal) em 2004, de travar e inverter a incidência da TB, bem antes de 2015.

A taxa de sucesso do tratamento realizado segundo as normas DOTS a nível mundial atingiu 86% pela primeira vez em 2007 (WHO, 2009). No entanto todo o sucesso associado à estratégia DOTS está a ser ameaçado pelo aparecimento de formas multirresistentes, estima-se que em cada ano surjam 440 mil novos casos de TB-MR, destes apenas 7% receberão cuidados mínimos de diagnóstico e tratamento.

Estima-se que 150 mil pessoas tenham morrido principalmente na Índia e China, países com mais de 50% de casos de TB-MR em todo o mundo. O maior

problema no controlo da TB-MR é a falta de detecção laboratorial por parte de alguns países onde a prevalência da TB é elevada (PNT, 2010; WHO, 2010).

3.2 – Na Europa

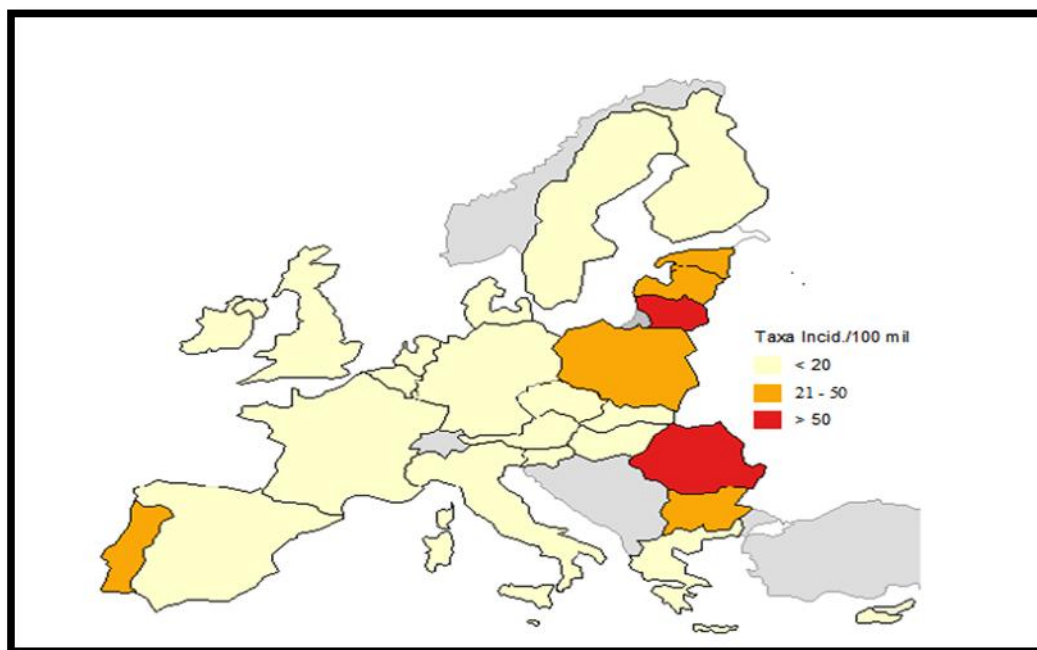


Figura 5 – Incidência de casos de TB notificados por 100 mil habitantes em 2008 na UE e EFTA

Surveillance Report WHO/ECDC. A amarelo assinalam-se os países de baixa incidência (<20/100 mil), a laranja os países de incidência intermédia; a encarnado, os países de alta incidência. Disponível em: www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf, Acedido em 25-03-2010.

Na União Europeia (UE) e países European Free Trade Association (EFTA) Associação Europeia de livre Comércio, foram notificados, 82542 casos de TB em 2008, havendo uma diminuição de casos nos últimos 5 anos de 3.3%, sendo Portugal o recordista com uma diminuição de 7%. A proporção de casos entre imigrantes é de 22,4% sendo que todos os países com aumento de incidência têm mais de 70% de estrangeiros entre os casos de TB. A prevalência do VIH entre os casos de TB tem o valor máximo em Portugal 15% a TB-MR permanece

mais frequente nos países do Báltico (15.6-21.3%), os casos de TB-XDR só são conhecidos em alguns países entre os quais Portugal, países Bálticos e Roménia. Na avaliação do sucesso da estratégia DOTS Portugal, Islândia e Eslovénia atingiram os objectivos propostos pela OMS com um valor de cura > 85% (PNT, 2010).

3.3 – Em Portugal

Em Portugal, durante o ano 2008, foram notificados 2916 casos de tuberculose, incluindo casos novos e retratados, dos quais 2519 são nacionais e 397 são de imigrantes (PNT, 2010). A incidência de novos casos foi de 2686, o que corresponde a 25.3 novos casos por 10 milhões de habitantes, isto comparativamente ao resto do mundo, dá uma taxa média-baixa. (WHO, 2009). No ano 2009 foram diagnosticados 2756 casos de TB, dos quais 2342 são nacionais e 414 (15%) são de imigrantes, com uma incidência de novos casos de 24.1 por 10 milhões de habitantes verificando-se um decréscimo de 8% (PNT, 2010).

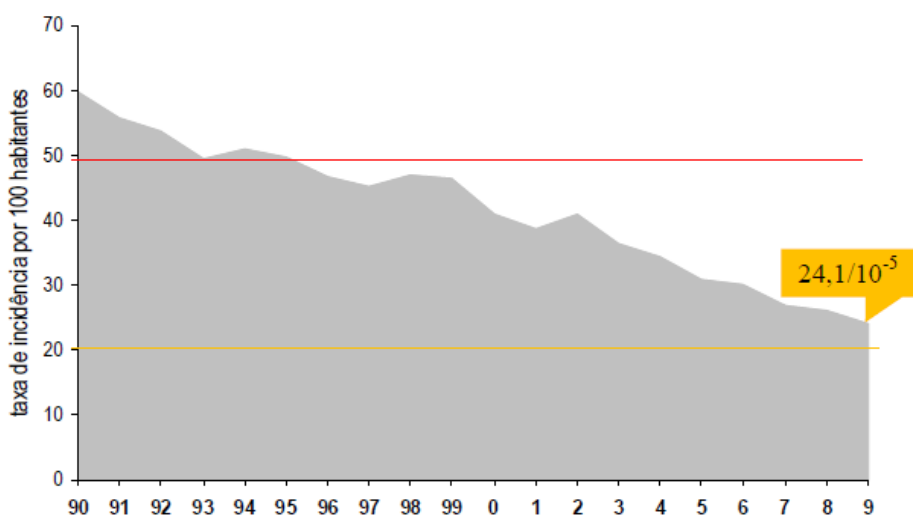


Figura 6 – Taxa de incidência de Tuberculose entre 1990-2009

Acima da linha considera-se alta incidência, abaixo da linha laranja situam-se os valores de baixa incidência. Disponível em: www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf, Acedido em 25-03-2010.

A média de idades com maior incidência de TB situa-se entre os 35-44 anos, quer entre nacionais quer entre imigrantes (PNT, 2010).

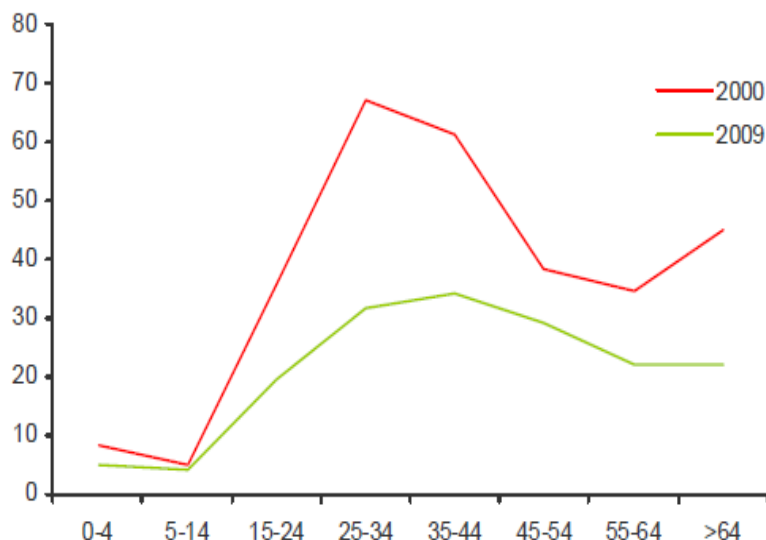


Figura 7 – Distribuição etária das taxas de Incidência de TB entre 2000 a 2009

Disponível em: www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf, Acedido em 25-03-2010.

A relação da distribuição por sexo masculino/feminino é de 1.8 para 1 quer entre os nacionais quer entre os imigrantes, com idades compreendidas entre 35-44 anos, evidenciando maior tendência decrescente entre os homens do que nas mulheres (PNT, 2010).

A nível de distritos verifica-se uma diminuição das assimetrias na distribuição geográfica do número de casos. As Regiões Autónomas (RA) são as áreas com menor incidência, os distritos com maior incidência são Lisboa, Porto, Setúbal, Aveiro, Faro e Braga (PNT, 2010).

Tabela 1 – Casos novos e retratados por distritos e RA em 2009

Disponível em: www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf. Acedido em 25-03-2010.

Região	Novos	Taxa/10 ⁻⁵	Retrat	Taxa/10 ⁻⁵	Total	Taxa/10 ⁻⁵
Aveiro	132	17,9	6	0,8	138	18,8
Beja	29	19,1	1	0,5	30	19,8
Braga	128	14,8	15	1,7	143	16,6
Bragança	15	10,7	0	0	15	10,7
C. Branco	40	20,0	3	1,5	43	21,8
Coimbra	39	9,0	2	0,5	41	9,5
Évora	11	6,5	2	1,2	13	7,7
← Faro	125	29,1	10	2,3	135	31,4
Guarda	19	11,1	4	2,4	23	13,5
Leiria	64	13,3	4	0,8	68	14,2
← Lisboa	762	34,0	44	2,0	806	36,0
Portalegre	13	11,1	0	0	13	11,1
← Porto	614	33,7	60	3,3	674	37,0
Santarém	93	20,0	4	0,9	97	20,8
← Setúbal	233	27,1	23	2,7	256	29,8
V. Castelo	58	23,1	4	1,6	62	24,7
V. Real	50	23,2	2	0,9	52	24,1
Viseu	67	17,1	1	0,3	68	17,3
Tot. Cont.	2492	24,6	185	1,8	2677	26,4
Açores	32	13,1	nd	nd	32	13,1
Madeira	41	16,7	6	3,1	47	19,0
Tot. Nac.	2565	24,1	191	1,8	2756	25,9

Tal como foi referido, em Portugal verifica-se uma maior incidência de tuberculose nos distritos de Porto, Lisboa, Faro e Setúbal, embora se tenha verificado uma redução de 34% nos últimos 5 anos.

Sendo a tuberculose um problema de saúde a nível global, Portugal não é excepção, embora a sua incidência segundo a DGS esteja a diminuir, está também em declínio a TB associada à infecção SIDA/VIH. Contudo, a TB multirresistente e a sua forma mais temível, a TB-XDR continua expressiva principalmente em Lisboa. Daí que o PNT tenha elegido a TB-MR como a sua área de maior prioridade no seu plano de acção para 2007-2015. Não devemos encarar esta diminuição como uma batalha ganha e abandonar as acções até agora tomadas pois, a eliminação da TB (< 1 caso TB/ 1 milhão) é um objectivo possível para a UE (PNT, 2008; PNT, 2010).

4 – LEGISLAÇÃO EM VIGOR

Sendo uma doença de declaração obrigatória está sujeita a legislação:

- ✓ Circular Normativa nº 8 DT de 29/05/2000

Sistema de Informação Intrínseco ao Programa de Tuberculose – registo dos casos e monitorização dos resultados. Esta norma tem como objectivo implementar critérios uniformes quanto à classificação da tuberculose no que respeita a registos, notificação e monitorização dos resultados (DGS, 2000).

- ✓ Circular Normativa nº 9 DT de 29/05/2000.

Resistências aos Antibióticos na Tuberculose. A criação deste programa permite reduzir a mortalidade e morbilidade da tuberculose, conhecer o padrão de resistência e avaliar e reforçar a qualidade do tratamento. Permite também identificar grupos em risco, implementar medidas para a prevenção do desenvolvimento e transmissão da resistência aos antibióticos (DGS, 2000).

- ✓ Circular Normativa nº 6 DT de 13/ 03/2001

Sistema de vigilância da tuberculose (SVIG-TB), substituição da aplicação informática e suporte do registo clínico dos casos. Criação de base de dados com informação de casos de tuberculose notificada em todos os centros, com o objectivo de monitorizar os índices e resultados do tratamento (DGS, 2001).

- ✓ Circular Normativa nº 1/ DT de 11/01/2007

Testes de sensibilidade aos antibióticos de 2ª linha. Com a finalidade de otimizar os recursos e obtenção de dados referentes aos testes de sensibilidade aos antibióticos. No sentido de instalar regimes personalizados de tratamento e monitorização dos resultados, torna-se premente a normalização da realização de testes de sensibilidade aos antibióticos de 2ª linha (DGS, 2007).

✓ Circular Informativa nº 6/ DT de 23/02/2007

Utilização dos testes Interferon Gamma Release Assays (IGRA) para o diagnóstico da tuberculose latente e activa na prática clínica. Os testes IGRA são mais específicos do que a prova da tuberculina (DGS, 2007).

✓ Circular Informativa nº 14/DT de 05/06/2007

Criação do centro de referência para tuberculosos multirresistentes (TMR-CR). O pedido de ajuda de alguns médicos no tratamento destes doentes e de como actuar em relação aos seus contactos, e a necessidade de produção de documentos para vigilância do controlo de tuberculose Multiresistente (TB-MR) levou à criação destes centros que têm como objectivo a redução da prevalência da TB-MR e prevenção da sua transmissão. O centro acompanha e apoia com selecção e ajuste do regime terapêutico, e determina o internamento e condições de isolamento. Faz de ponte entre a OMS, produz documentos de estratégia e controlo de TB-MR e supervisiona a gestão de antituberculostáticos de 2ª linha (DGS, 2007).

✓ Circular Normativa nº 19/DSCS/PNT de 17/10/2007

Rasteiro de infecção por vírus de imunodeficiência humana (VIH) em todos os doentes com diagnóstico de tuberculose. Oferece-se ao doente a realização de um teste rápido aquando do diagnóstico, ficando ao seu critério a realização do mesmo, em caso de ser positivo são orientados para consulta hospitalar de especialidade (DGS, 2007).

✓ Circular Normativa nº 12/DSCS/PNT de 17/07/2008

Deteção rápida da tuberculose multirresistente. Em casos suspeitos deve-se requisitar o teste de detecção molecular directamente na amostra. Efectua-se nomeadamente em pessoas que tenham contacto com estes doentes ou população em risco, como por exemplo: toxicodependentes, imigrantes, reclusos, etc. Em presença de um teste molecular positivo deve efectuar-se antibiogramas de 1ª e 2ª linha (DGS, 2008).

✓ Circular Informativa nº4/PNT de 11/02/2010

Projecto de expansão dos testes IGRA: permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M. tuberculosis*. O objectivo geral do projecto é sensibilizar os profissionais para o incremento do tratamento preventivo da tuberculose, baseado nas melhores condições de validade do diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente.

A presente circular revoga a anterior Circular Informativa da DGS Nº: 6/DT de 23/02/2007 que se referia à fase preliminar deste projecto e divulgava a posição da DGS sobre a utilização dos testes IGRA baseados em pressuposto científicos agora revistos (DGS, 2010).

5 – ETIOLOGIA

O agente etiológico da tuberculose humana pertence à ordem Actinomycetales, família *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*. O complexo *M. tuberculosis* é constituído por cinco espécies de micobactérias intimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* e *M. canetti*. (Sousa *et al.*, 2000).

A algumas micobactérias estão associadas doenças que podem ir de uma lesão simples até uma infecção disseminada. As que mais frequentemente causam doenças no homem são as responsáveis pela TB (*M. tuberculosis* e *M. bovis*), a *M. lepra* e *M. avium* são responsáveis por doença disseminada sobretudo em imunodeprimidos. Existem outras micobactérias capazes de provocar doenças semelhantes à TB designadas por micobactérias atípicas (Forbes *et al.*, 2002).

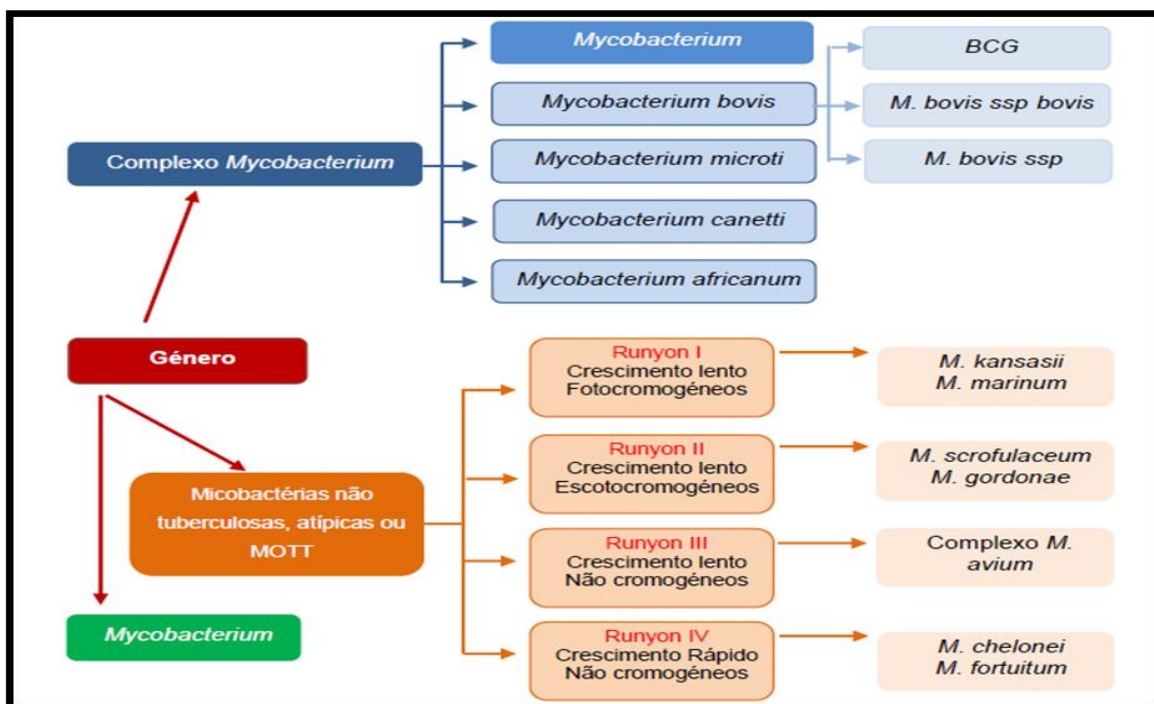


Figura 8 – Classificação de Micobactérias

Fonte: Álvares et al., 2009 in Jornadas bioMérieux Diagnóstico de Micobacterioses

De acordo com a Sociedade Torácica Americana (ATS) as micobactérias oportunistas deverão ser consideradas patogénicas em doentes que apresentem sintomatologia pulmonar e com culturas positivas em pelo menos 2 amostras de expectoração ou uma cultura positiva em pelo menos um lavado brônquico ou biopsia pulmonar. No caso de tuberculose extra pulmonar 3 isolamentos da mesma espécie é sugestivo de doença. (ATS, 2007) Em Portugal, segundo os dados do Instituto Nacional de Saúde, 4.2% das infecções por micobactérias são devidas a micobactérias atípicas.

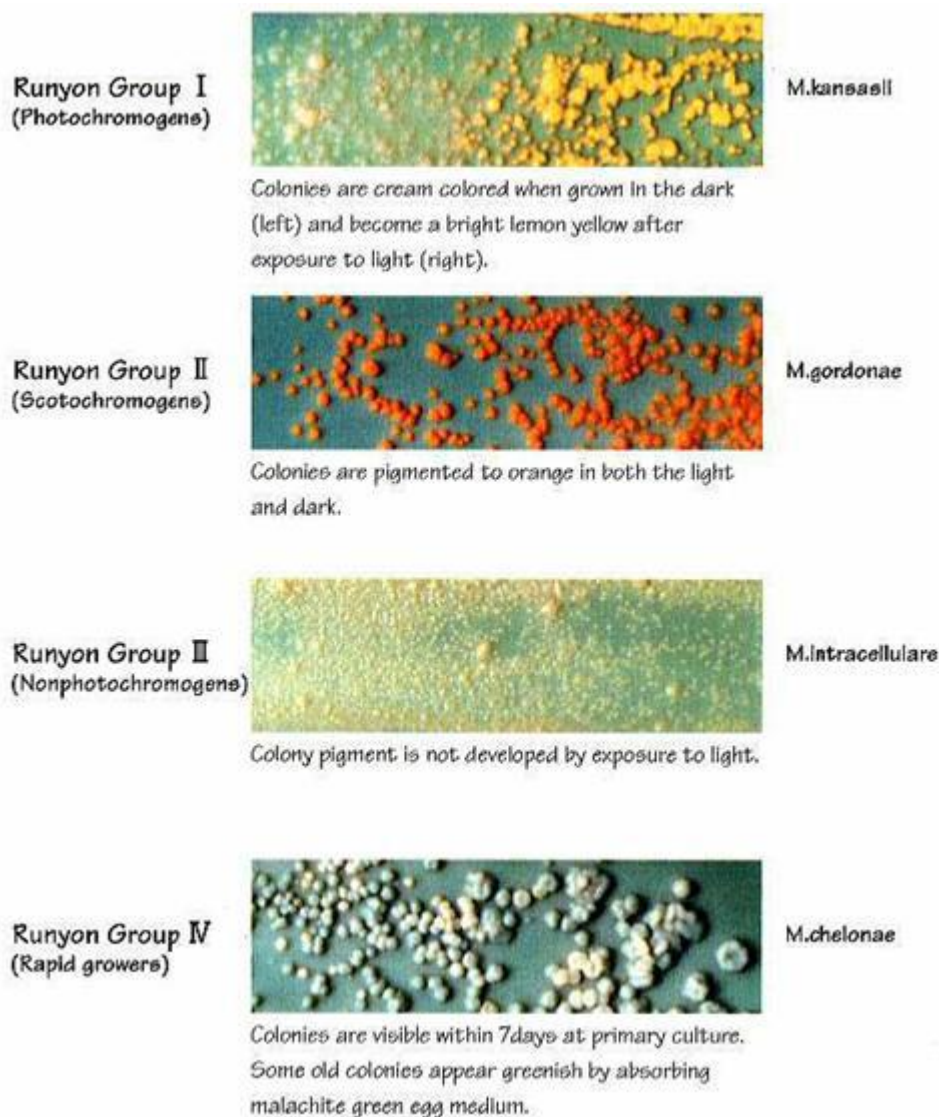


Figura 9 - Micobacterias atípicas

Disponível em: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease <http://www.tbrieder.org/>
 acedido em 8-12-2010

O *M. tuberculosis* é um bacilo fino ligeiramente curvo de 1,0 a 4,0 µm de comprimento e 0,3 a 0,6 µm de diâmetro, aeróbio, intracelular facultativo, não produtor de toxinas. Apresenta crescimento lento, cerca de 3 a 4 semanas para formar colónias visíveis, mesmo em meios de cultura especiais. A parede celular do bacilo da tuberculose apresenta uma estrutura extremamente singular composta por: peptideoglicano (ácido N-glicolilmurâmico), ácidos micólicos (ácidos gordos de cadeia longa), arabinogalactano (polissacarídeo), proteínas e

lipídeos livres. Os lipídeos livres representam epítomos passíveis de serem reconhecidos pelo sistema imune do hospedeiro (Smith, 2003).

O alto teor de lipídeos presente na parede celular das micobactérias, cerca de 60%, confere a estes microrganismos características como a formação de película em meios líquidos, resistência à descoloração por álcool-ácido, a diversos agentes químicos e a antibióticos (Manzano *et al.*, 2005).

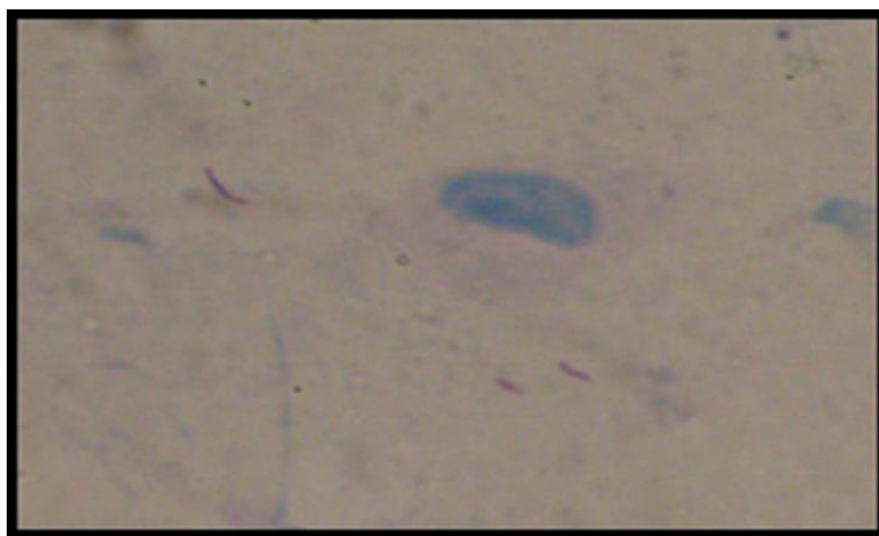


Figura 10 – *M. tuberculosis* ao microscópio.

Fotografia obtida através do microscópio “Nikon Eclipse E 400” com ocular CFI 10x/22 e objectiva 100x1.25 oil. No serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde

A formação de cordas é característica do *M. tuberculosis* sendo uma ajuda na identificação presuntiva da Tuberculose.



Figura 11 – Formação de cordas

Fonte: Palomino *et al.* 2007 in “Tuberculosis 2007”

O aspecto das colónias no meio de Löwenstein-Jensen é rugoso de cor acastanhado a amarelada (colónias em couve-flor). Procedendo à coloração com fucsina e tratamento com solução álcool-ácido (Método de Zielh-Neelsen), permanece corada, sendo por isso designado de bactéria álcool-ácido resistente (BAAR) (Selvakumar *et al.*, 2006).



Figura 12 – *Micobacterium tuberculosis* em meio de Löwenstein-Jensen

Adaptado de Palomino *et al* 2007 in “Tuberculosis 2007”

6 – MODO DE TRANSMISSÃO DA TUBERCULOSE

A transmissão da doença é feita através da inalação de gotículas expelidas por um doente com tuberculose activa. As partículas mais pequenas conseguem alcançar os alvéolos e criar infecção, enquanto as partículas maiores são apreendidas na superfície da mucosa e expulsas pela acção ciliar da árvore respiratória (Saunders *et al.*, 2000). A transmissão pessoa a pessoa depende do número de bacilos, do tempo de exposição e do estado imunológico da pessoa (Prieto, 1994) Do contacto com *M. tuberculosis* pode resultar a eliminação das micobactérias, progressão para doença activa ou estabelecimento de um estado de latência (Flynn *et al.*, 2001). Isto significa que o indivíduo encontra-se infectado pelo bacilo mas não se sente doente e não tem sintomas. Os bacilos inalados continuam vivos nos tecidos, presumivelmente no interior dos macrófagos, que conseguem impedir a sua multiplicação mas não conseguem eliminá-los definitivamente. (DGS, 2001; Sousa *et al.*, 2000).

O estado de latência pode manter-se por toda a vida do indivíduo, só se os bacilos da tuberculose se tornarem activos no organismo e se multiplicarem, é que a pessoa vai desenvolver a doença, isto é: passa da fase latente à fase activa da tuberculose. Isto acontece em situações que tornam as pessoas mais susceptíveis: extremos etários (crianças e idosos), desnutrição, infecção pelo vírus VIH, diabetes, cancro e medicação que comprometa as defesas naturais do organismo como por exemplo a quimioterapia ou o uso prolongado de corticosteroides (Flynn *et al.*, 2001).

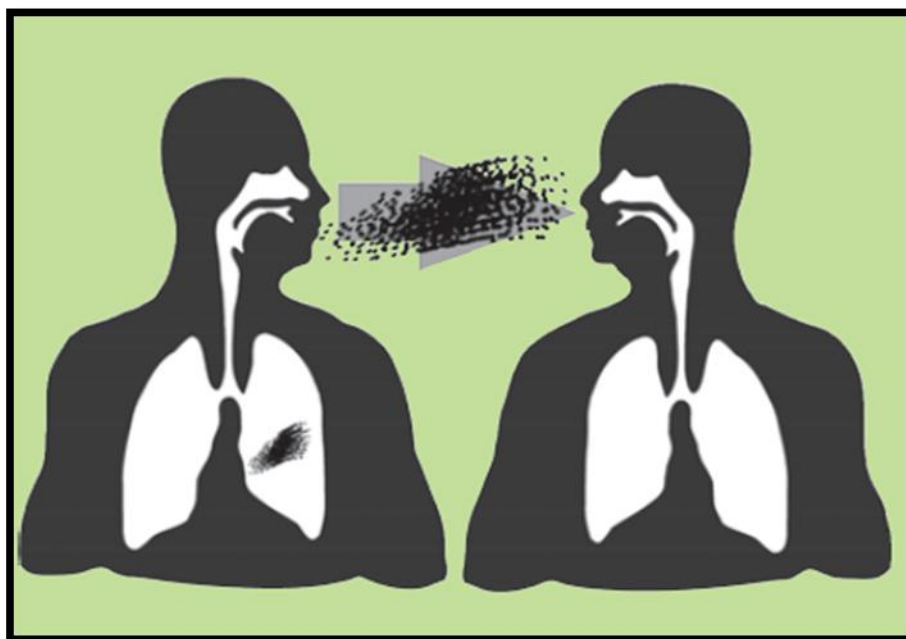


Figura 13 – Esquema representativo da forma de transmissão da tuberculose

Fonte: Questions and Answers About Tuberculosis CDC 2009

7 – LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA

Podemos considerar dois tipos de tuberculose: tuberculose pulmonar e tuberculose extra pulmonar.

Depois de penetrar no organismo por via respiratória, os bacilos fagocitados podem ser libertados e encaminhados pelos gânglios linfáticos até aos gânglios traqueobrônquicos, se a barreira ganglionar for ultrapassada os bacilos passam à corrente sanguínea e aí são transportados para outros tecidos e órgãos ao acaso, como por exemplo, o córtex renal, cerebral, as extremidades de crescimento dos ossos longos e vértebras (Melo F. *et al.* 1993).



Figura 14 - Localização da Tuberculose

Fonte: www.google.pt/imgres?www.grupoescolar.com/a/b/3E303.jpg&imgrefurl=http://www.grupoescolar.com/materia/doencas_causadas_por_bacterias.html&usq Acedida em 14-12-2010

A TB pulmonar é a forma mais frequente da doença atingindo os pulmões em cerca de 74% dos doentes, destes, 7% apresentavam também lesões em outros órgãos. Dos doentes com lesões extra pulmonares (36%), predominam os casos de TB pleural com 39% e TB linfática com 29%. As TB intracranianas ocorrem em 4% dos casos e as disseminadas em 8 % dos casos.

Comparativamente nos doentes com infecção VIH a frequência de lesões extra pulmonares é em geral 2 vezes maior, as intracranianas 4 vezes e as disseminadas 6 vezes mais frequentes (DGS, 2008).

A importância dada à tuberculose extra pulmonar tem aumentado devido à sua elevada ocorrência em doentes tuberculosos portadores de VIH (Gonden *et al.*, 2000).

8 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tuberculose apresenta manifestações clínicas muito variáveis, dependendo do órgão ou órgãos atingidos e de todos os outros factores relacionados com hospedeiro (Sousa *et al.*, 2000).

A forma de manifestação mais comum é a pulmonar, apresentando um quadro clínico de tosse arrastada (habitualmente com expectoração), sintomas gerais de falta de força, palidez, perda de apetite, emagrecimento, suores nocturnos e febre baixa essencialmente no final do dia. Por vezes pode haver expectoração com sangue e dificuldade e dor ao respirar (Sarah., 2005).

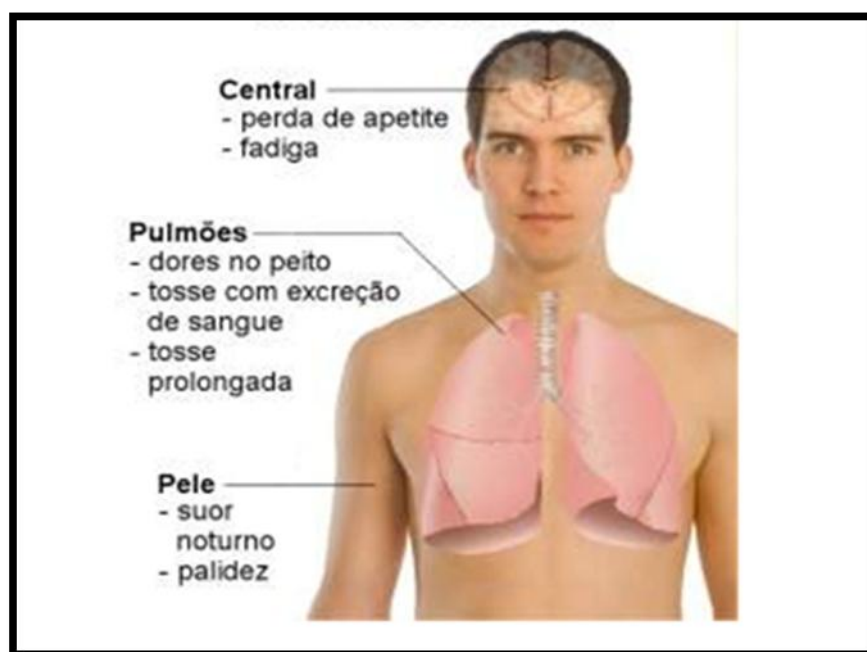


Figura 15 – Sintomas da Tuberculose pulmonar

Fonte: <http://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=medicos-recebem-treinamento-novo-tratamento-tuberculose&id=4711>. Acedido em 06-04-2010

9 – DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

O diagnóstico da TB é feito por baciloscopia directa, baseado em dados clínicos, radiológicos e confirmado por exames culturais. É essencial uma boa recolha de dados de modo a determinar o tratamento a sua duração e os fármacos utilizados (Linhas de Orientação para Enfermeiros, 2008).

9.1 – Teste da tuberculina

Esta técnica baseia-se na indução de uma resposta de hipersensibilidade retardada após administração intra-dérmica de Purified Protein Derivate (PPD). Nos indivíduos com sensibilização prévia ao *M. tuberculosis* forma-se um edema com endurecimento local que atinge o seu máximo de diâmetro 48 a 72 horas depois. Todos os resultados negativos devem ser repetidos 7 a 14 dias depois (Abecasis, 2009).

O teste da tuberculina não deve ser usado isoladamente como diagnóstico porque apresenta uma especificidade e sensibilidade baixas (70-85%). Reacções com o diâmetro de edema > 10mm (ou > 5mm em certas situações) deverão ser consideradas positivas.

O teste pode originar resultados falsos positivos uma vez a PPD não é específica do *M. tuberculosis*, estas proteínas podem aparecer em micobacterias ambientais. Também dá origem a reacções cruzadas em pessoas vacinadas com BCG. Ocorrem resultados falsos negativos, principalmente em indivíduos infectados por VIH, em imunodeprimidos e em indivíduos recentemente vacinados com vacinas constituídas por vírus vivos (parotidite ou rubéola).

O teste também pode dar reacção positiva em pessoas que tiveram tuberculose no passado. Todos os indivíduos com teste positivo devem ser radiologicamente avaliados e encaminhados para o clínico (Duarte R, 2007).



Figura 16 – Prova de Tuberculina

Fonte: www.manualmerck.net acessível em 20-04-2010

Não devem ser submetidos a testes tuberculínicos pessoas que:

- ❖ Já tenham tido uma grande reacção à tuberculina;
- ❖ Queimados e indivíduos com eczema;
- ❖ Doentes com infecção vírica grave ou que tenham recebido alguma vacina de vírus vivo à menos de um mês.

Podem ser submetidos ao teste da tuberculina pessoas que:

- ❖ Foram vacinados com vacinas de vírus mortos;
- ❖ Grávidas;
- ❖ Já vacinados com BCG;
- ❖ Pessoas que tenham tido prova positiva mas não tenham registo da mesma.

Adaptado de (Álvares et al., 2009; Duarte *et al.*, 2007)

Tabela 2 – Limitações do Teste Cutâneo da TuberculinaFonte: Adaptado de Duarte *et al.*, 2007

Falsos Negativos	Falsos positivos
<ul style="list-style-type: none"> -Infecção por VIH ou imunodeficiência congénita -Terapêutica Imunossupressora -Doença grave (malnutrição, hipoproteinémia, Insuficiência renal crónica) -Infecção vírica recente (sarampo, parotidite, varicela, influenza) -Vacinação recente com vírus vivos (VASPR) -Fase inicial da TB -Criança com menos de 3 meses de idade 	<ul style="list-style-type: none"> -Infecção por micobacterias não tuberculosa - Vacinação pelo BCG

Este teste baseia-se na indução de uma resposta de hipersensibilidade retardada após administração intra-dérmica de PPD. Este teste é administrado segundo a técnica de Mantoux. Nos indivíduos com sensibilização prévia ao *M. tuberculosis* forma-se um edema com endurecimento local que atinge o seu máximo de diâmetro 48 a 72 horas depois. Todos os resultados negativos devem ser repetidos 7 a 14 dias depois (Abecasis, 2009).

O teste da tuberculina não deve ser usado isoladamente como diagnóstico porque apresenta uma especificidade e sensibilidade baixas (70-85%). Reações com o diâmetro de edema > 10mm (ou > 5mm em certas situações) deverão ser consideradas positivas.

O teste pode originar resultados falsos positivos uma vez a PPD não é específica do *M. tuberculosis*, estas proteínas podem aparecer em micobacterias ambientais. Também dá origem a reacções cruzadas em pessoas vacinadas com BCG. Ocorrem resultados falsos negativos, principalmente em indivíduos infectados por HIV, em imunodeprimidos e em indivíduos recentemente vacinados com vacinas constituídas por vírus vivos (parotidite ou rubéola).

O teste também pode dar reacção positiva em pessoas que tiveram tuberculose no passado. Todos os indivíduos com teste positivo devem ser radiologicamente avaliados e encaminhados para o clínico (Duarte R, 2004).

9.2 – Exame directo ao microscópio (baciloscopia)

A baciloscopia é o exame básico para o diagnóstico da tuberculose, especialmente na forma pulmonar. O exame directo permite a detecção de bacilos álcool-ácido resistentes através da observação ao microscópico, após coloração apropriada. As baciloscopias podem ser realizadas a partir de amostras clínicas ou depois das amostras terem sido descontaminadas e concentradas para a realização do exame cultural, o que aumenta a sensibilidade da mesma. Este exame é o primeiro a ser realizado pois permite evidenciar rapidamente a presença de bacilos álcool-ácido resistentes nas amostras clínicas. Trata-se de um teste rápido e de fácil execução, permitindo de uma forma grosseira estimar a infecciosidade do doente pela avaliação da qualidade de bacilos que estão a ser excretados pelo hospedeiro. As colorações mais utilizadas são a coloração de Tan-Thiam-Hok (5) e a coloração de fluorescência Auramina/Rodamina (Forbes *et al.*, 2002 American Thoracic Society, 2000; Palomino *et al.*, 2007).

De seguida está descrito o procedimento de execução do esfregaço:

- ✓ Identificação da lâmina com numeração respectiva da amostra.
- ✓ Com uma ansa escolher a partícula mais densa e purulenta da amostra.
- ✓ Estender com a ansa a amostra na lâmina evitando espaços vazios.
- ✓ Deixar secar as lâminas.

- ✓ Fixar as lâminas ao fogo ou fixar com álcool a 96° e calor.
- ✓ O ideal é corar logo o esfregaço (as lâminas mesmo fixadas podem conter bacilos viáveis) se isso não for possível, embrulhar as lâminas em papel alumínio e colocar no frigorífico.

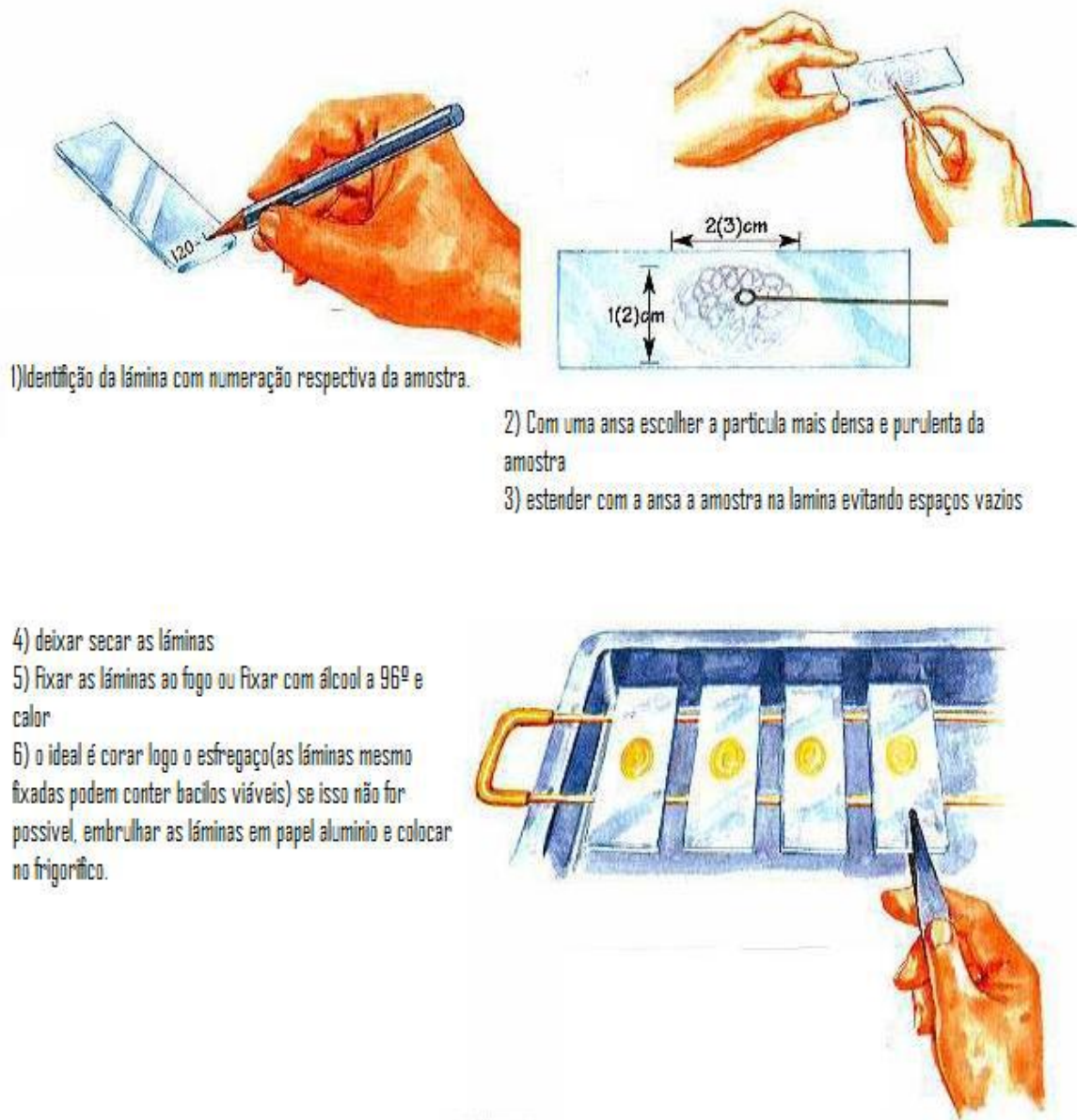


Figura 17 – Execução de esfregaço

Fonte: Fujiki 2001. in "TB Bacteriology examination to stop TB"

9.2.1- Método de coloração segundo o método Tan-Thiam-Hok (5)

Este método baseia-se na capacidade das micobacterias reter a fucsina após coloração e não se deixar descorar pela acção do álcool-ácido.

bioMerieux®

REF 212522 – 55531

Reagentes

Solução de Kinyoun

- Fucsina básica 31g.
- Fenol 59,5g.
- Álcool etílico desnaturado 150 ml.
- Água destilada estéril 750 ml.

Solução de Gabett

- Azul-de-metileno 10g.
- Ácido sulfúrico concentrado 186 ml.
- Álcool etílico desnaturado 300 ml.
- Água destilada estéril 514 ml.

Princípio:

Estas soluções permitem a coloração das micobactérias para o seu exame directo. A fucsina básica contida na solução de Kinyoun cora todas as bactérias. A sua acção é melhorada pela presença de fenol. O ácido sulfúrico contido na solução de Gabett age como descolorante. As micobacterias têm a propriedade de não descorar sob a acção do ácido, contrariamente à maioria de outros grupos bacterianos, uma vez que possuem na fracção lipídica da parede celular ácido micólico. O azul-de-metileno age como corante de contraste e facilita a observação microscópica.

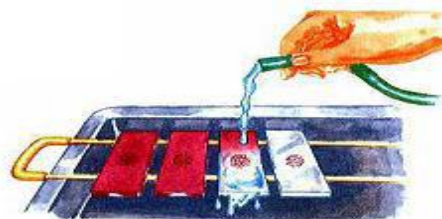
As micobacterias aparecem coradas de vermelho.

Procedimento:

1. Cobrir o esfregaço com a solução de Kinyoun.
2. Deixar em contacto 5 minutos.
3. Lavar suavemente com água corrente.
4. Cobrir com solução de Gabett.
5. Deixar em contacto 1 minuto.
6. Lavar suavemente com água corrente.
7. Deixar secar.
8. Observar ao microscópio.



1 - Cobrir o esfregaço com a solução de Kinyoun
2 - Deixar em contacto 5 minutos



3 - Lavar suavemente com água corrente



4 - Cobrir com solução de Gabett
5 - Deixar em contacto 1 minuto



6 - Lavar suavemente com água corrente



7 - Deixar secar

Figura 18 – Coloração Segundo o Método de Tan-Thiam-Kok (5)

Fonte: Fujiki 2001. in "TB Bacteriology examination to stop TB"

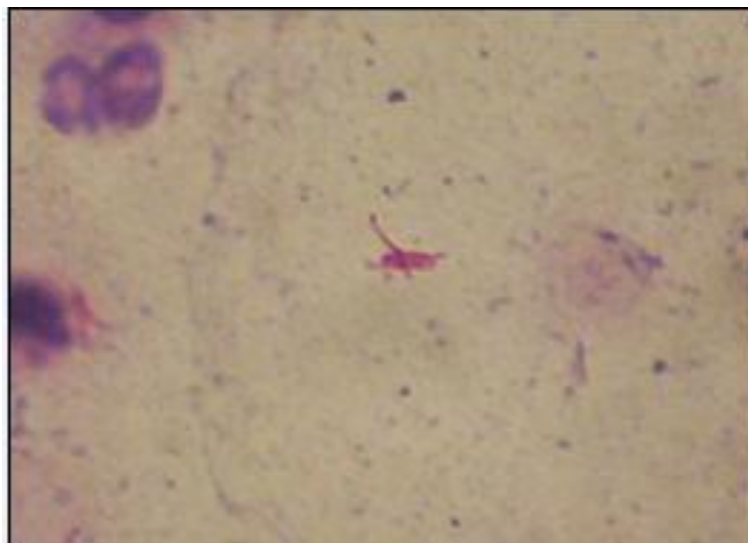


Figura 19 – *M. tuberculosis* ao microscópio

Fotografia obtida através do microscópio "Nikon Eclipse E 400" com ocular CFI 10x/22 e objectiva 100x1.25 oil. Fonte: Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde

A técnica de Tan- Thiam-Hok (5) tem pouca especificidade pois existem outras bactérias como *Nocardia*, *Rhodococcus* e parasitas como *Schistosoma spp.* e *Cryptosporidium spp.* que também coram com esta técnica, por outro lado não permite distinguir espécies dentro das micobactérias. Também apresenta uma falta de sensibilidade, pois não detecta micobactérias em amostras paucibacilares (Sousa, 2000).

Leitura e interpretação:

Observação ao microscópio (objectiva de imersão, aumento 100x). A leitura deve ser feita no mínimo em 100 campos microscópicos o que corresponde a mais ou menos 5 minutos de observação. As micobactérias aparecem sob a forma de bacilos finos, ligeiramente curvos, isolados ou em grupos corados de vermelho. A sua presença deve ser referida como bacilos álcool ácido resistente (BAAR) (WHO, 1998).

O resultado deve ser dado segundo uma escala semiquantitativa (WHO, 1998):

- (-) Não foram encontrados BAAR em 100 campos observados;
 - (+) Presença de menos de 1 BAAR por campo em 100 campos observados;
 - (++) Presença de 1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados;
 - (+++)
- Presença de mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados.

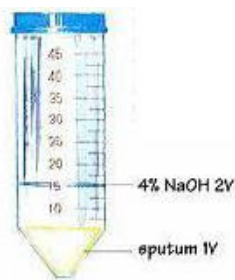
9.3 – Exame cultural

9.3.1 – Sementeira em meio sólido

O meio sólido mais utilizado é o meio de Löwenstein-Jensen que permite observar o aspecto característico das colónias. O exame cultural apresenta uma sensibilidade superior ao do exame directo, sendo necessário 10 a 100 bacilos por mililitro de expectoração para obter um resultado positivo. A principal desvantagem é ser muito demorado (2 a 8 semanas dependendo da qualidade da amostra e do tipo de cultura) (American Thoracic Society, 2000; Who, 1998; Forbes et al. 2002, Palomino *et al.*, 2007). As amostras colhidas em locais considerados estéreis podem ser semeadas directamente como por exemplo líquidos pleurais, mas a maioria das amostras necessita de tratamento prévio de descontaminação a fim de eliminar a flora comensal (WHO, 1998; Forbes *et al.*, 2002).

Lowenstein-Jensen - é o meio de referência recomendado pela União Internacional Contra a Tuberculose e as Doenças Respiratórias) UICTDR.

É um meio enriquecido com ovo, asparagina e fécula para favorecer o crescimento das micobactérias. A fórmula não contém agar, o estado sólido é conseguido pela coagulação das proteínas do ovo. A presença de verde malaquite torna o meio selectivo impedindo o crescimento dos contaminantes (UICTDR, 2007).



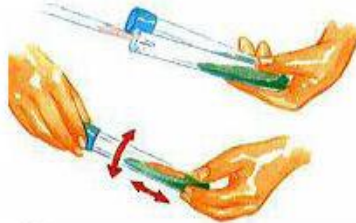
- Verter a amostra num tubo de rosca de 50 ml.
- Adicionar quantidades iguais de amostra e de solução de NaCl-NaOH (aproximadamente 10 ml de cada).



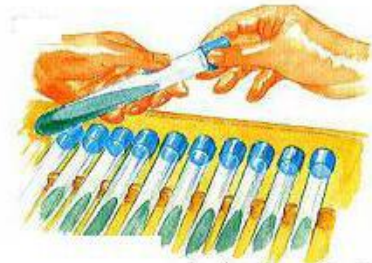
- Enrosque o tubo de centrifuga e misture no Vortex até a amostra estar liquefeita. Se a amostra for viscosa adicionar mais solução de NaCl-NaOH e volte a misturar.
- Deixe repousar à temperatura ambiente durante 15 minutos.
- Adicione tampão de fosfato até à marca de 50 ml, no tubo de centrifuga e misture.



- Centrifugue durante 15 a 20 minutos a 3000xg



- Decante o sobrenadante.
- Adicione uma pequena quantidade de tampão (0.5 a 2.0 ml).
- Acerte o pH entre 6 e 7.



O sedimento é utilizado para preparar o esfregaço para examinação directa e semear nos meios de cultura.

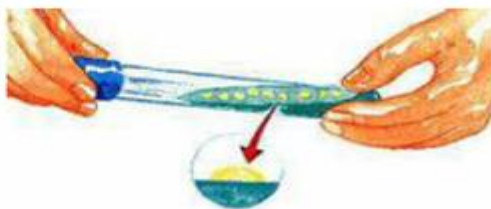


Figura 20 – Sementeira em meio sólido

Fonte: Fujiki 2001. in "TB Bacteriology examination to stop TB"



Figura 21 – Aspecto das colónias de *M. tuberculosis* em meio sólido de Löwenstein-Jensen

Fonte: Laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde

Em geral as contaminações bacterianas em meio sólido são rapidamente detectadas pois podem levar a uma modificação da cor do meio e à ruptura da gelose. Quando se detecta macroscopicamente crescimento deve-se realizar um esfregaço para confirmação de BAAR. O tempo de incubação varia consoante a natureza dos microrganismos pesquisados. Assim, em alguns casos pode ser necessário prolongar a incubação. Deve-se deixar incubar 8 semanas se negativo (WHO, 1998)

O resultado deve ser dado segundo as normas WHO:

Tabela 3 - Exame cultural

Fonte: World Health Organization. Laboratory Service in Tuberculosis Control. Part III: Culture. Geneva, 1998 Disponível em: wwwn.cdc.gov/dls/ILA/documents/lstc3.pdf Acedido em 15-04-2010

(-)	Sem crescimento
(nº colónias)	1-19 colónias
(+)	20-200 colónias
(++)	100-200 colónias
(+++)	200-500 colónias
(++++)	mais 500 colónias, crescimento confluyente
(Contaminado)	contaminado

9.3.2 – Em meio Líquido

Os meios líquidos apresentam uma sensibilidade superior aos meios sólidos. O crescimento verifica-se ao fim de 5-15 dias e o resultado negativo sai ao fim 42 dias. São acoplados a aparelhos de detecção automáticos que favorecem o crescimento das micobactérias e a sua detecção é muito mais rápida. (Master, 1995). Os meios líquidos têm a vantagem de permitir uma detecção rápida das micobacterias mas tem a desvantagem de necessitarem de equipamento próprio dispendioso (American Thoracic Society, 2000).

Bac/Alert 3D (bioMérieux) – é um aparelho automático que usa meio de Middlebrook 7H9, tem incorporado na base um sensor colorimétrico que detecta a presença de CO₂ como indicador do crescimento bacteriano.

Qualquer indicação de cultura positiva em meio líquido deve ser confirmada, efectuando esfregaços para coloração de Ziehl – Neelsen. A observação de um cordão de micobactérias estabelece uma identificação presuntiva de tuberculose uma vez que é muito característico de *Mycobacterium tuberculosis*; este fenómeno acontece devido á presença de 6,6`-Dimicolato de trealose na parede das micobacterias (UICTDR, 2000; Palomino *et al.*, 2007).

Procedimento em meio líquido

Preparação do reagente

- Prepare o tampão de fosfato BBL MycoPrep, vertendo o conteúdo de uma saqueta num frasco de 500ml completando com água.
- Autoclavar a 121° por 15 minutos.
- Deixar arrefecer até a temperatura ambiente.
- Desaperte a tampa de rosca do frasco MycoPrep, aperte para sair o ar em excesso, com o frasco na vertical aperte-o até a ampola se partir.
- Agite suavemente para dissolver o NALC.
- Utilize o reagente nas 24 horas seguintes.

Preparação da amostra

- Verter a amostra num tubo de rosca de 50 ml.
- Adicione quantidades iguais de amostra e de solução de NACL-NaOH (aproximadamente 10 ml de cada).
- Enrosque o tubo de centrifuga e misture no Vortex até a amostra estar liquefeita. Se a amostra for viscosa adicionar mais solução de NALC-NaOH e volte a misturar.
- Deixe repousar à temperatura ambiente durante 15 minutos.
- Adicione tampão de fosfato até à marca de 50 ml, no tubo de centrifuga e misture.
- Centrifugue durante 15 a 20 minutos a 3000xg.
- Decante o sobrenadante.
- Adicione uma pequena quantidade de tampão (0.5 a 2.0 ml).
- Acerte o pH entre 6 e 7.2
- O sedimento utilizado para preparar o esfregaço para exame directo e semear nos meios de cultura.

Sementeira do meio líquido

1. Identificar os frascos.
2. Desinfectar a rolha com algodão embebido em álcool a 96%.
3. Introduzir na garrafa 500 µl de antibiótico.
4. Inocular a garrafa com 500 µl do sedimento.
5. Colocar as garrafas no aparelho.



Figura 22 – Sementeira em meio líquido

Fonte: Palomino et al. 2007 in “tuberculosis”



Figura 23 – Aparelho Bact/ALERT 3 D da bioMérieux

Fonte: Serviço Patologia Clínica CHPV/VC

10 – RESPOSTA IMUNITÁRIA À INFECÇÃO

O padrão de resposta do hospedeiro depende de uma primeira exposição - tuberculose primária ou de uma reacção secundária num hospedeiro já sensibilizado - tuberculose secundária ou pós-primária.

Na tuberculose primária, em 90% a 95% dos casos, as lesões pulmonares iniciais (complexo de Gohn e complexo de Ranke – foco de Gohn com componente linfático) evoluem para fibrose do granuloma e/ou a calcificação, controlando a infecção. Ocasionalmente, pode surgir uma das formas mais graves da tuberculose primária que é a forma miliar, caracterizada pela difusão de lesões granulomatosas muito pequenas que atingem os pulmões e muitos outros órgãos. (Sousa *et al.*, 2000; Álvares *et al.*, 2009).

A tuberculose secundária ou pós-primária é a forma de tuberculose que ocorre tardiamente, anos após o estabelecimento da lesão primária. O indivíduo desenvolve uma lesão circunscrita, de evolução mais lenta que as formas primárias, com maior reacção inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. A origem pode ser endógena, por reactivação de um foco já existente (bacilos que se encontravam em estado de dormência ou latência), ou exógena, a partir de uma nova contaminação por estirpes mais virulentas que resistem à resposta imunológica desencadeada pelo hospedeiro. (Sousa *et al.*, 2000; Palomino *et al.*, 2007).

Como já foi referido a capacidade de um indivíduo infectado destruir as bactérias depende não só da virulência da estirpe mas também da sua resposta imunitária. Depois do contacto com o *M. tuberculosis* várias situações podem ocorrer: a eliminação pelo sistema imunitário; progressão para doença activa ou estabelecimento de um estado de latência (Flynn *et al.*, 2001).

Na luta contra o *M. tuberculosis* intervêm diversas células, células essas que não actuam directamente mas através de moléculas denominadas de linfocinas, interleucinas ou citocinas que atraem os macrófagos ao local activando-os para matar o *M. tuberculosis* (Rosemberg, 2001).

Os macrófagos infectados segregam citocinas interleucina-2 (IL-2), IL-12, factor de necrose tumoral (FNT) e quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos, monócitos e linfócitos T para o local da infecção. As células T são

elaboradas no timo, sendo as CD4+ e CD8+ as mais potentes na activação dos macrófagos para matar o *Mycobacterium tuberculosis*. Têm a propriedade de reconhecer os antígenos e outros constituintes do bacilo. As células CD4+ produzem Interferon- γ (IFN- γ) citocina com capacidade bactericida fundamental no combate ao *M tuberculosis* (Manabe *et al.*, 2000; Rosemberg, 2001).

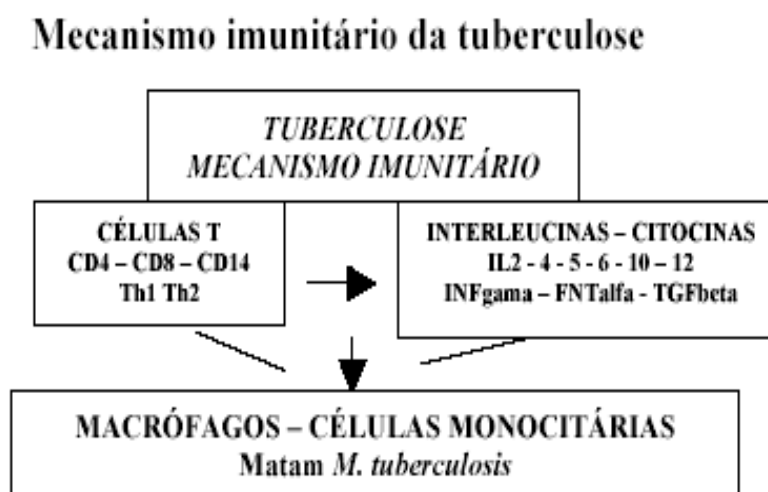


Figura 24 – Mecanismo Imunitário da tuberculose

Fonte: Rosemberg, 2001 in “Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e actualização”

A importância das células T CD4+ torna-se mais evidente em indivíduos com SIDA, já que a tuberculose é uma das doenças oportunistas mais frequentes em indivíduos com baixo número de linfócitos T CD4+ (Manabe, 2000).

A infecção pelo VIH destrói as células mais importantes no combate do bacilo da TB (macrófagos e linfócitos CD4). Os doentes com VIH desenvolvem a TB numa fase inicial da sua doença, quando o número de linfócitos CD4 é igual ou superior a 300-400 cel/mm³, no entanto a TB, provavelmente pela elevada virulência do MT, pode ocorrer em qualquer estágio da infecção retroviral.

A imunossupressão resultante da infecção VIH aumenta o risco da progressão da TB em indivíduos co-infectados, mas por outro lado a TB também acelera a evolução da infecção VIH, provavelmente pela elevada produção de linfocinas participantes na defesa contra *Micobacterium tuberculosis*.

O HIV também aumenta as taxas de recidivas de TB, que pode ser devido tanto a reinfeção endógena ou reinfeção exógena (Nelson, 2009).

11 – TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento apropriado requer a administração de 3 a 4 antibiótica diariamente durante 6 a 9 meses. O tratamento de TB multirresistentes a fármacos pode demorar 2 anos, sendo supervisionado e controlado possíveis reacções adversas nos doentes (Sarah, 2005). O objectivo do tratamento é a cura do doente; prevenir a morte por TB activa ou os seus efeitos tardios; prevenir recidivas de TB; prevenir a transmissão de TB a outros indivíduos e prevenir o desenvolvimento de resistências adquiridas às drogas (DGS, 2006). As principais drogas utilizadas na TB estão representadas no quadro seguinte (Álvares *et al.*, 2009).

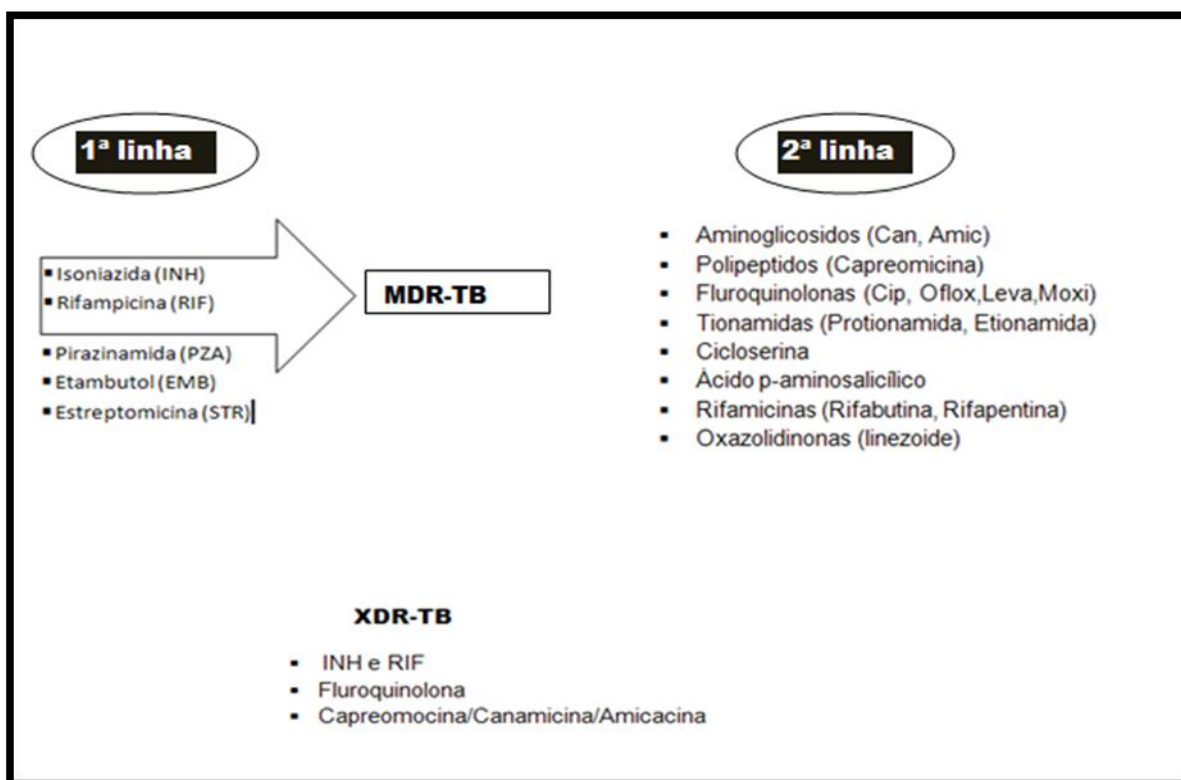


Figura 25 – Fármacos utilizados no tratamento da tuberculose

Fonte: Álvares *et al.* 2009 Adaptado de Jornadas bioMérieux.

11.1 - Resistência aos fármacos

No *M. tuberculosis* a resistência aos antibióticos deve-se a mutações espontâneas que ocorrem durante crescimento bacteriano (Álvares *et al.*, 2009; Linhas Orientadoras para Enfermeiros, 2008)).

11.2 -Tipos de resistências

Monorresistência – resistência a um único antibiótico de 1ª linha.

Polirresistência – resistência a mais de um antibiótico de 1ª linha, mas sensível à isoniazida e à rifampicina.

Multirresistentes – tuberculose multirresistente (TB-MR)

Resistência a isoniazida e rifampicina, além de poderem existir resistências a mais fármacos.

Resulta da adição sucessiva de resistências a diferentes antibióticos por mutações independentes.

Ultrarresistência – Tuberculose extensivamente resistente (TB- XDR)

Resistência a isoniazida e rifampicina.

Resistência adicional a mais fármacos: fluoroquinolonas e pelo mais um dos seguintes: capreomicina, canamicina e amicacina.

Resulta da adição sucessiva de resistência a diferentes antibióticos por mutações independentes.

Como resultado de uma má utilização dos antibióticos surgiu no final do século passado e início deste uma nova ameaça a TB-MR. Forma de TB resistente a pelo menos dois dos medicamentos mais importantes para o seu tratamento a isoniazida (INH) e a rifampicina (RIF). Não obstante, em 2006 surge uma ameaça ainda maior a TB-XDR em que para além de serem resistentes à INH e RIF são

também resistentes a quase todos, se não todos os antibióticos utilizados para o seu tratamento. Em Portugal, como mostra o gráfico, este tipo de TB tem vindo a diminuir estando dentro da média europeia, e está praticamente circunscrita aos grandes centros de Lisboa e Porto (PNT, 2010).

Existem grupos populacionais que tem maior risco de infecção e piores resultados no tratamento, é o caso de pessoas infectadas com VIH que apresentam 200 vezes mais probabilidade de contraírem tuberculose, assim como pessoas marginalizadas e imigrantes de países de alta prevalência (WHO, 2008).

Segundo a DGS deve-se requisitar o teste molecular de multiresistencia directamente na amostra clínica sempre que se suspeite de tuberculose multirresistente. Devem ser considerados casos suspeitos todas as pessoas com tratamentos antituberculosos anteriores, com contacto com doentes de tuberculose multirresistente ou população de risco acrescido de multirresistência, nomeadamente profissionais de saúde, infectados pelo HIV, toxicodependentes reclusos, imigrantes e residentes em áreas de alta prevalência de TB-MR (PNT, 2008).

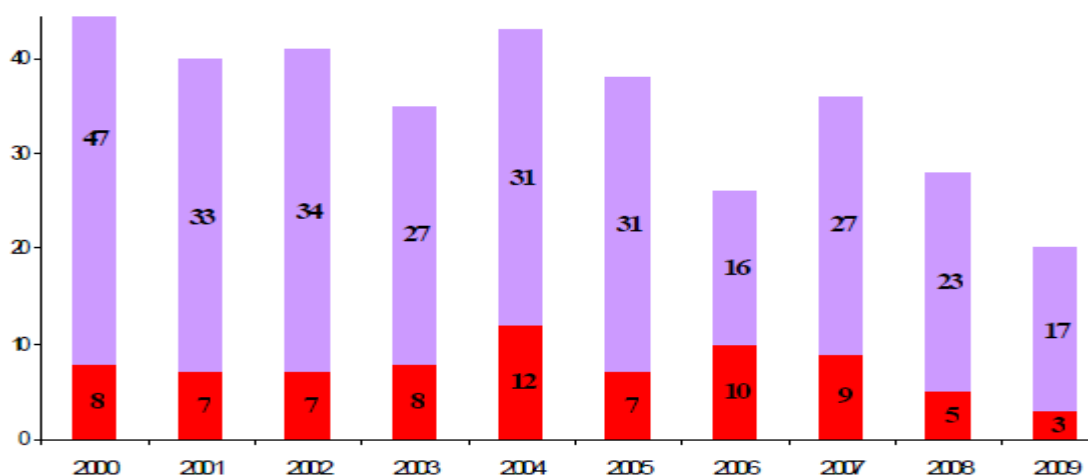


Figura 26 – Nº de casos incidentes de TB-MR por ano, 2000-2009.

Compreendendo a multirresistência limitada aos fármacos de 1º linha (barras lilases) e a TB-XR (barras encarnadas). Disponível em: www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf, acedido em 25-03-2010.

12 - VACINA CONTRA A TUBERCULOSE

A BCG é uma vacina viva atenuada, derivada da micobactéria *Mycobacterium bovis* após esta ser desprovida de virulência por sucessivas passagens em meio de cultura apropriado.

A preparação inicial da BCG, feita por Calmette e Guérin em 1921, foi amplamente distribuída pelo mundo (Barreto, 2006).

Na maioria dos países europeus, as crianças são vacinadas à nascença com BCG e as taxas de cobertura vacinal são em geral elevadas (> 80%).

A vacina não evita a infecção com o bacilo da tuberculose humana, mas ajuda o vacinado a retardar a proliferação das micobactérias a partir do local de primo-infecção. A vacina reduz a taxa de letalidade por formas sistémicas de tuberculose, mas a eficácia da sua protecção contra a tuberculose pulmonar é controversa. (Gomes *et al.*, 2004)

O Programa Nacional de Vacinação (PNV) português segue as orientações da OMS, recomendando a BCG no recém-nascido, desde que o seu peso seja ≥ 2 kg. A vacina deve ser administrada na maternidade. Quando tal não for possível deverá ser administrada no centro de saúde, respeitando o calendário recomendado. O actual PNV recomenda apenas uma dose de BCG. (Linhas de orientação para enfermeiros, 2008)

13 – OBJECTIVO DA DISSERTAÇÃO

São objectivos específicos desta investigação:

- I. Quantificar o número de *M. tuberculosis* em todos os produtos biológicos que deram entrada no Centro Hospitalar Povo de Varzim/Vila do Conde no ano de 2008 e 2009 e que requisitavam pesquisa de BK;
- II. Avaliar as suas resistências;
- III. Relação tuberculose/ VIH.

14 – MATERIAIS E MÉTODOS

14.1 – Amostras

As amostras foram colhidas nos vários serviços do Hospital e enviadas ao laboratório, devidamente acondicionadas.

As expectorações e os líquidos são sempre semeadas em meios próprios, se houver crescimento bacteriano sofrem um processo de descontaminação, se são estéreis como a maioria dos líquidos são semeados directamente, no meio sólido e líquido, efectuando-se dois esfregaços corados posteriormene pelo método de Tan-Thiam-Hok (5) Solução de Kinyoun.

14.2 – Equipamento

O equipamento utilizado para este trabalho foi: Bact/ALERT 3D da casa comercial bioMérieux: é um sistema baseado na detecção colorimétrica do CO₂ produzido pelo metabolismo de todas as micobactérias. A mudança de cor de verde para amarelo indica uma reacção positiva, e cada tubo é monitorizado continuamente através do computador do aparelho que dá um alerta quando há amostras positivas (Palomino *et al.*, 2007).

14.3 – Meios de cultura

▪ Meio sólido

O meio de cultura utilizado foi o meio Löwenstein-Jensen, meio à base de ovo, contendo glicerol que favorece o crescimento da *M. tuberculosis*. O verde de malaquite funciona como inibidor de fungos e outras bactérias. As colónias apresentam-se com aspecto rugoso fazendo lembrar uma “couve-flor”. O tempo limite de incubação é de 8 semanas a 37°C. Geralmente as culturas ficam

positivas após 3 - 4 semanas de incubação (Sousa *et al.*, 2000; WHO, 1998; American Thoracic Society, 2000; Palomino *et al.*, 2007).

▪ **Meio líquido**

O sistema BACTEC (Becton Dickinson Diagnostic Systems), utiliza o meio líquido Middlebrook 7H9 com ácido palmítico marcado com Carbono 14. Se houver crescimento o ácido palmítico é consumido havendo produção de dióxido de carbono que vai alterar a cor do meio, essa alteração de cor é detectada pelo aparelho. O tempo limite de incubação é de 42 dias a 37°C. No caso de positividade é necessário confirmar a presença de micobacterias pelo exame microscópico de lâmina corada por ZN. (Sousa *et al.*, 2000; WHO, 1998; American Thoracic Society, 2000; Palomino *et al.*, 2007).

No nosso serviço todas as amostras positivas são enviadas para um laboratório de referência (Instituto Dr. Ricardo Jorge), onde são efectuados testes de identificação e antibiogramas

Saliente-se que neste hospital se faz apenas a descontaminação, e sementeira dos produtos em meio líquido e em meio sólido. Quando se verifica crescimento positivo envia-se o meio sólido para o Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge para identificação do *Mycobacterium* e realização do antibiograma.

15 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com a proposta feita por Kubica e Dye os Laboratórios são classificados em 3 escalões diferentes, nos escalões I incluem-se pequenos laboratórios onde se realizam exames microscópicos para a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, têm ainda a possibilidade de enviarem os produtos patológicos para os laboratórios de escalão II que têm a função de executar exames culturais, e eventualmente provas de resistência aos fármacos de primeira escolha. Os Laboratórios de escalão II têm a responsabilidade de encaminhareм as culturas isoladas para o escalão III para identificação final, execução de provas de resistência adicionais ou quaisquer outros estudos considerados necessários (Dye *et al.*, 1999).

No Laboratório do CHPV/VC executam-se os exames directos e culturais (meio sólido e líquido) das estirpes isoladas em diversos produtos biológicos, pertencendo portanto ao escalão II.

Sendo a tuberculose uma doença infecto-contagiosa de declaração obrigatória em todos os países, cabe ao médico assistente a responsabilidade de o fazer (DGS, 2001).

Embora a declaração seja por vezes feita a partir de diagnóstico clínico ou radiológico, é importante que o diagnóstico seja confirmado bacteriologicamente usando métodos de cultura e sensibilidade aos antibióticos.

Os resultados apresentados referem-se a diferentes tipos de amostras em que se requisitava pesquisa de *M. tuberculosis*, as amostras são: expectoração, aspirado brônquico e gástrico, ponta de escova, escovado brônquico, pus, urina, líquidos pleural e ascítico.

Das amostras positivas, tanto dos meios líquidos como dos meios sólidos foram realizados esfregaços corados pelo método de Tan- Thiam-hok (5). Das amostras positivas foram enviados os meios sólidos com crescimento para o Instituto Dr. Ricardo Jorge para a identificação e realização do antibiograma.

Em 2008 deram entrada 1195 pedidos para pesquisa de *M. tuberculosis* e em 2009 deram entrada 1317 pedidos o que corresponde a um aumento de cerca de 9.1%.

Tabela 4 – Resumo da quantidade de amostras pedidas e amostras positivas para micobacterias nos últimos 2 anos no CHPV/VC

	2008	2009
Pedidos	1195	1317
Amostras positivas para micobacterias	56	53
Amostras positivas para <i>M. tuberculosis</i>	50	37
Doentes com <i>M. tuberculosis</i>	24	29
Doentes com <i>M. atípicas</i>	2	9

Nos dois anos em que decorreu o estudo foram detectados 53 doentes com *M. tuberculosis*, isolados em 87 amostras.

No ano 2008 foram detectadas 50 amostras positivas, que correspondem a 24 doentes com *M. tuberculosis*. E no ano 2009 detectaram-se 37 amostras positivas, que corresponde a 29 doentes com *M. tuberculosis*.

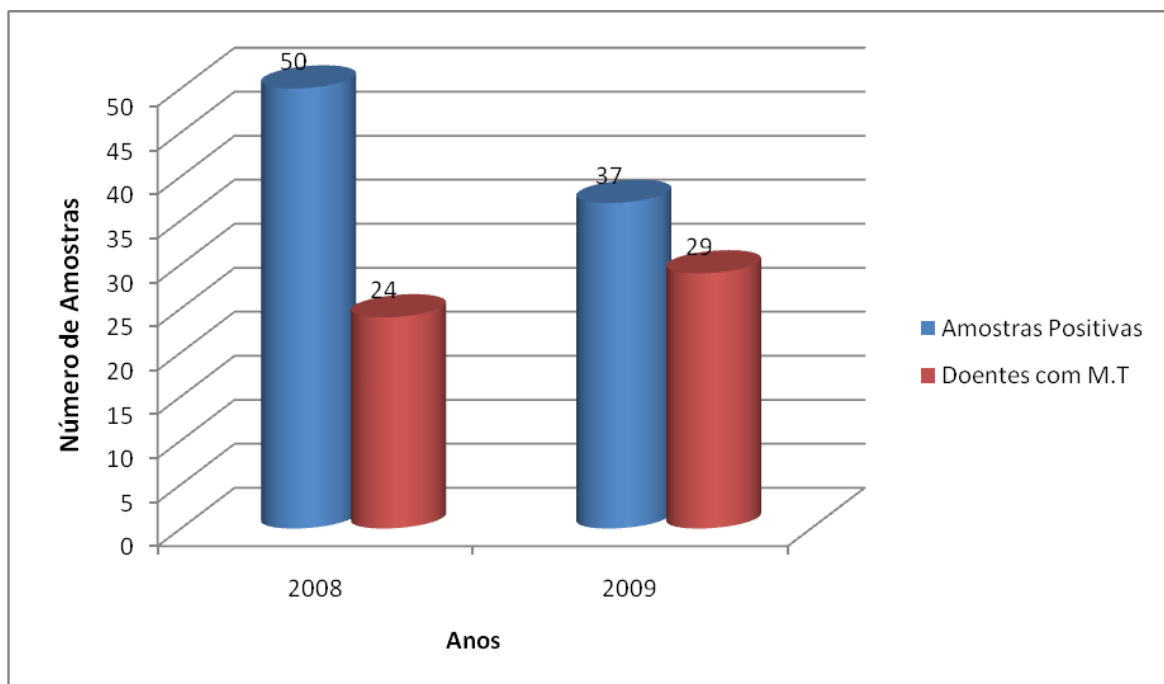


Figura 27 – Amostras Positivas e doentes com *M. tuberculosis* em 2008 e 2009

No ano de 2008 isolaram-se as seguintes micobacterias atípicas: um doente com *Mycobacterium xenopi* e um doente com *Mycobacterium species*.

No ano de 2009 isolaram-se um doente com *Mycobacterium xenopi*, seis doentes com *Mycobacterium avium*, um doente com *Mycobacterium intracellulare* e um doente com *Mycobacterium spp*.

Durante a realização do trabalho verificou-se que a maior parte dos doentes com *M. tuberculosis* eram do sexo masculino, uma explicação plausível para este facto pode ser encontrada considerando que a contaminação por Tuberculose está fortemente relacionada com VIH e comportamentos de risco, como o álcool e abuso de drogas, sem-abrigo, entre outros que são mais frequentes na população masculina (Nunes, 2007).

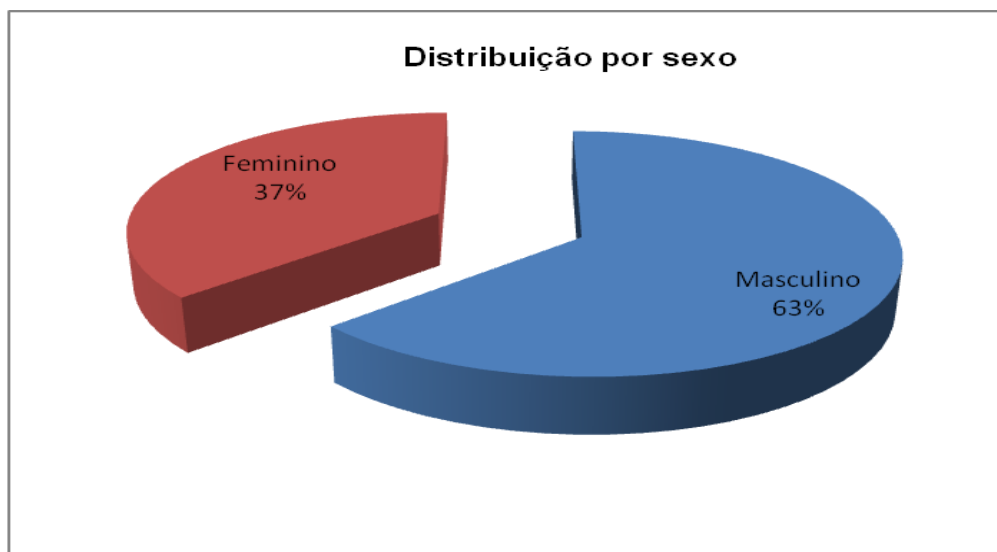


Figura 28 – Distribuição por sexo dos doentes com *M. tuberculosis* em 2008 e 2009

O maior número de casos positivos situava-se na faixa etária dos 18 aos 50 anos. Este dados refletem a realidade nacional, uma vez que de acordo com o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, a distribuição de TB em Portugal por sexo e grupos etários mantém-se com forte concentração de casos no sexo masculino entre os 35 e os 44 anos (DGS, 2006).

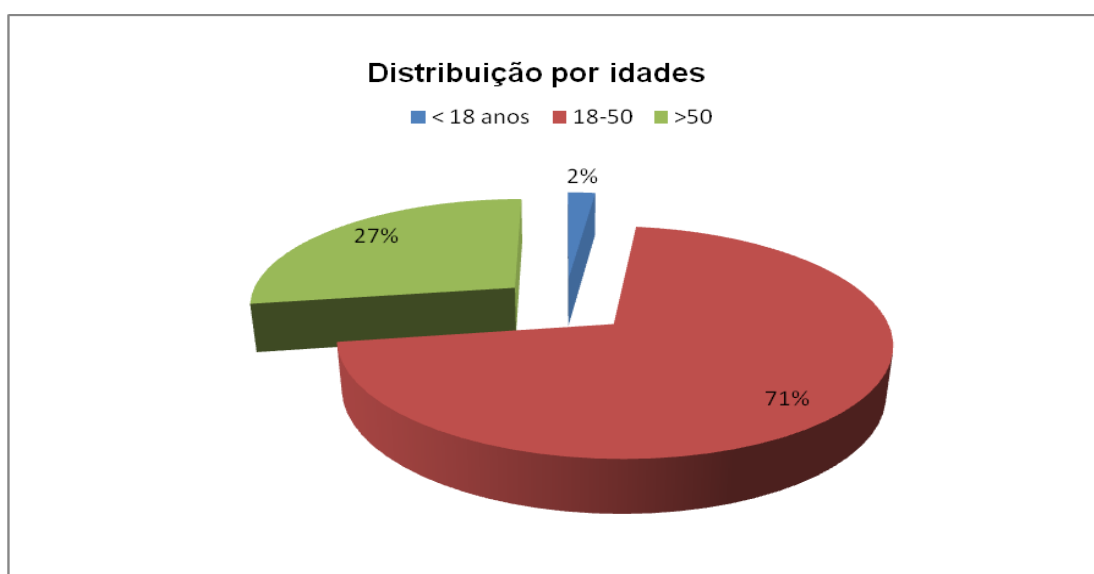


Figura 29 – Distribuição por idades das amostras positivas

Como era de esperar o tipo de amostra onde mais se detectou a presença de *M.tuberculosis* foi a expectoração, seguida do aspirado brônquico e ponta de escova, os outros tipos de amostras não eram significativos.

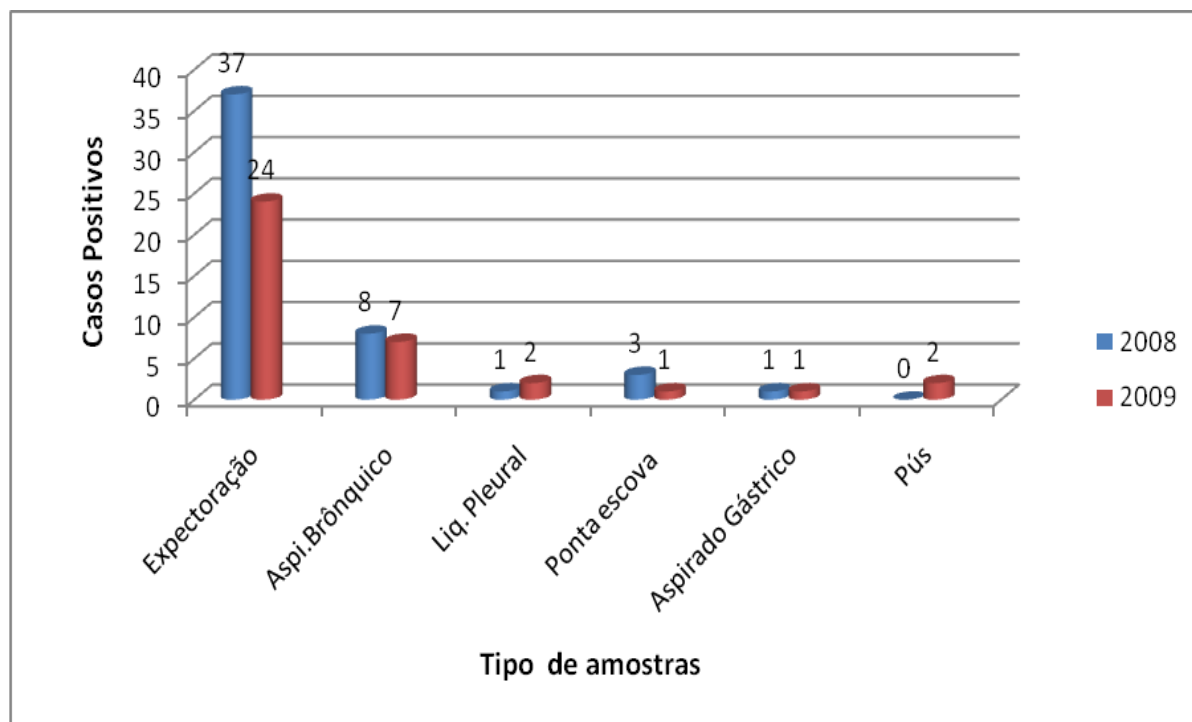


Figura 30 – Casos positivos por tipo de amostras

O serviço que mais requisitou a pesquisa de *M.tuberculosis* foi o serviço de medicina internamento, logo seguido da pneumologia, medicina consulta e finalmente a urgência, nos outros serviços o número de pedidos não foi significativo.

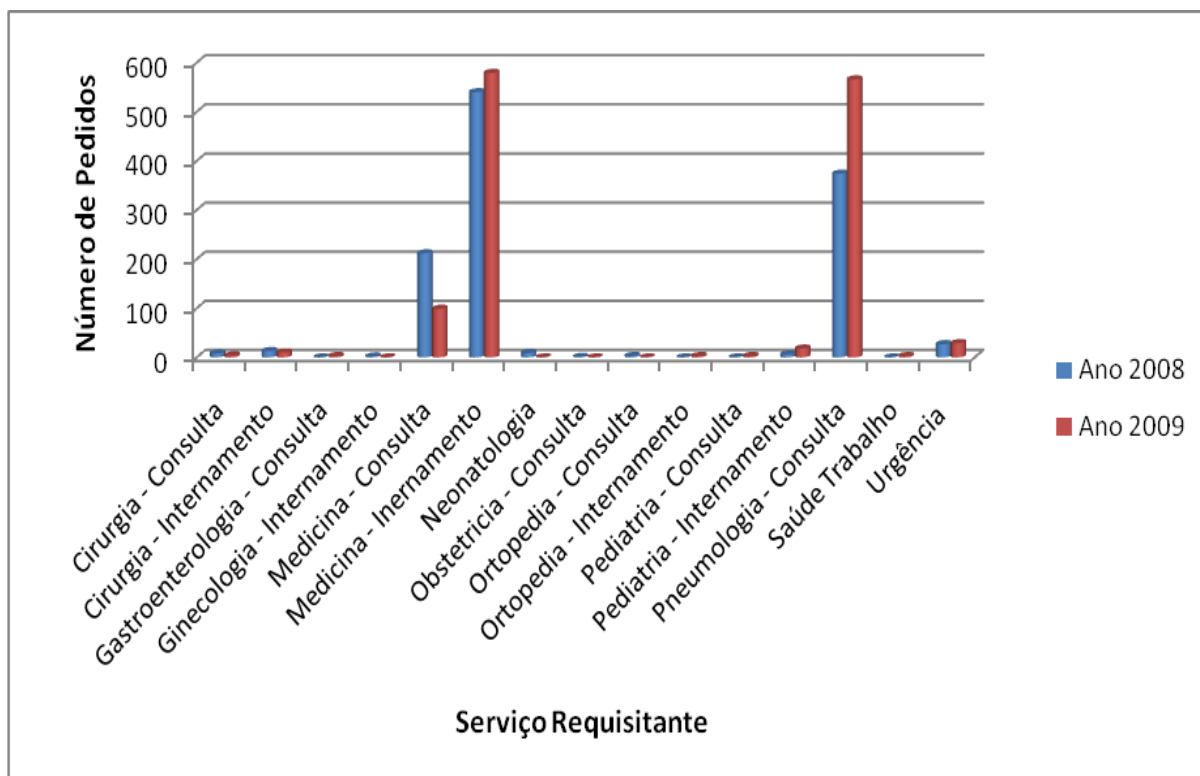


Figura 31 – Distribuição dos pedidos por serviços em 2008 e 2009

Normalmente o tratamento inicia-se empíricamente com quatro antibióticos, curando-se assim mais de 95% dos casos (Linhas de Orientação para enfermeiros, 2008).

Só aproximadamente 4 a 6 semanas após o início do tratamento, é que estavam disponíveis os resultados das culturas inicialmente executadas e com mais ou menos três semanas adicionais obtêm-se os resultados do antibiograma.

As resistências aos antibióticos é um problema a ter em conta actualmente, essas resistências são o resultado de mutações por acção de medicamentos. As mutações ocorrem espontaneamente durante a divisão celular. Trata-se de erros na replicação que passam de geração em geração. Isto surge muitas vezes quando o tratamento é mal feito, erros de prescrição ou má adesão do doente ao tratamento prescrito. (WHO, 2006).

Durante a realização deste estudo o antibiótico ao qual se verificou o maior número de resistências foi a estreptomicina nos dois anos, com 3 casos de resistência em 2009 e 2 casos de resistência em 2008.

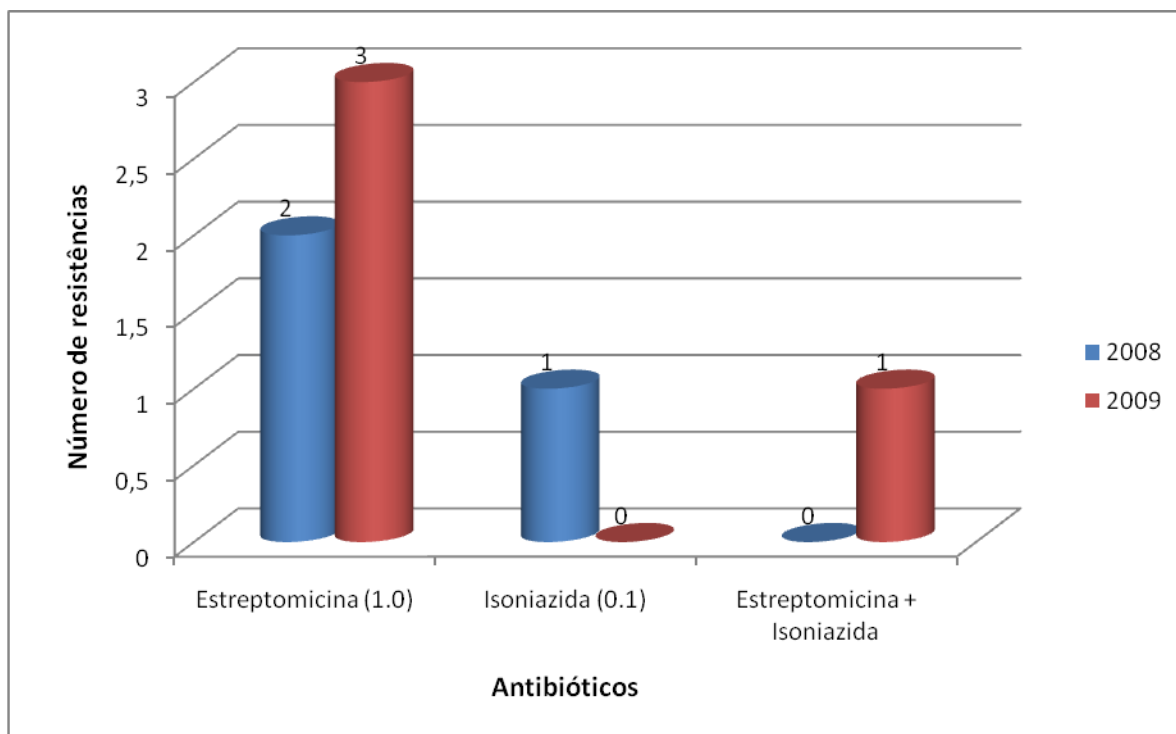


Figura 32 – Resistências aos antibióticos

No CHPV/VC nos dois anos de estudo, temos 5 doentes resistentes à estreptomicina, 1 à isoniazida e 1 resistente à Isoniazida mais estreptomicina.

Em Portugal a fim de poder controlar melhor a resistência a DGS criou em Junho de 2007 o Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multiresistente (CRNMR) o qual é responsável pelo acompanhamento e apoio ao tratamento de todos os doentes portadores de TBMR da região.

Este centro funciona no Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Vila Nova de Gaia. O CRRMR funciona de acordo com os princípios gerais definidos no documento da DGS “Tuberculose Multiresistente – Orientações Técnicas para controlo, prevenção e vigilância em Portugal (ARS Norte, 2009).

Um dos objectivos definidos é implementar e promover a utilização dos testes de detecção molecular para multirresistentes nas situações de risco e a implementação de um sistema laboratorial do perfil de susceptibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* aos antibióticos.

A percentagem da TBMR em Portugal é de 1,5% e está dentro dos valores medianos da União Europeia, é um problema de dimensão preocupante, particularmente em alguns centros urbanos. O tratamento incorrecto de doentes com TBMR permite a continuação da transmissão de estirpes multiresistentes na comunidade. Para além disso, o tratamento dos doentes gera efeitos secundários graves, com elevada letalidade e custos muito superiores ao tratamento de doentes com estirpes sensíveis (ARS Norte, 2009).

Relativamente à co-infecção tuberculose/VIH não podemos tirar muitas conclusões porque o volume de amostra foi reduzido, verificamos apenas que em 2008 dos casos onde foi pesquisado este vírus apenas dois eram positivos, em 2009 apenas um era positivo.

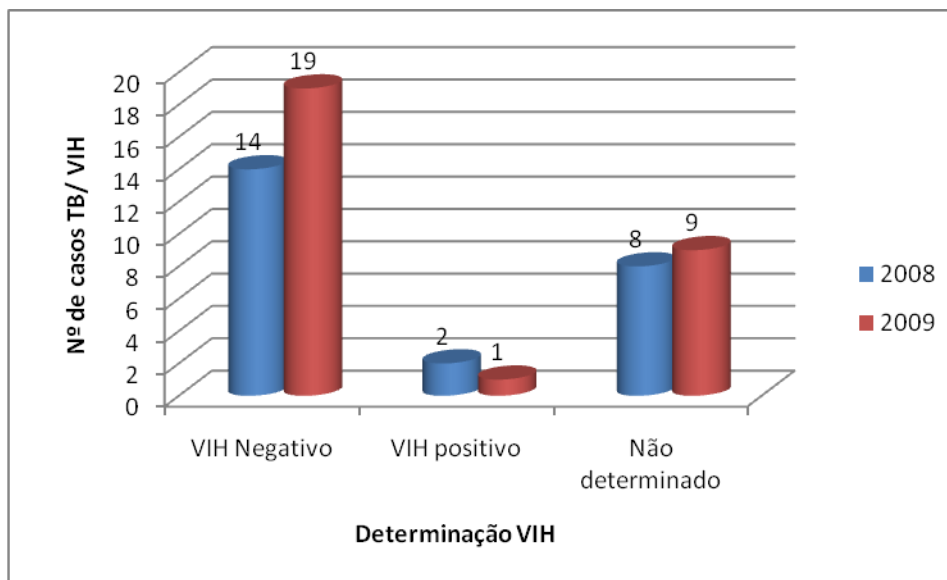


Figura 33 – Co-infecção tuberculose/VIH

Nestes dois anos foi encontrado um doente VIH positivo ao qual foi diagnosticado *Mycobacterium tuberculosis* em 2008 continuando a ter amostras positivas em 2009 mas sensível aos antibióticos de 1ª linha.

16 – CONCLUSÃO

A tuberculose é uma doença com um enorme impacto na saúde pública a nível mundial. O constante aumento da sua incidência nas últimas décadas, nomeadamente nos países africanos, é promovido por fenómenos sociais e especialmente pela sua associação à pandemia pelo VIH. Os doentes infectados pelo VIH são mais susceptíveis ao contágio pelo *M. tuberculosis*. A vigilância epidemiológica, o controlo clínico e terapêutico de ambas as infecções revestem-se assim de primordial importância.

Como ficou provado a tuberculose é endémica em Portugal comparativamente aos outros países da UE, apresentando uma incidência média – baixa com tendência a diminuir, apesar das ameaças externas ao seu controlo. Podemos concluir que sendo Portugal um país desenvolvido e tendo um programa de intervenção bem estruturado com todos os recursos necessários, e um sistema de notificação obrigatória, esperaríamos encontrar valores de incidência mais baixos ou até ausência de casos.

É uma doença grave, potencialmente letal mas curável, para isso é necessário fazer um diagnóstico rápido e minimizar a demora na aplicação de um plano terapêutico adequado sob vigilância técnica. Para além disso a OMS recomenda a vacinação a todos os recém-nascidos de áreas endémicas com a vacina de BCG.

A OMS considera esta doença o flagelo do século e tem como objectivo a erradicação da mesma, daí a sua associação a inúmeras entidades e pessoas conhecidas, como é o caso do Dr. Jorge Sampaio e do jogador de futebol Luís Figo, que em conjunto com a OMS lançou uma banda desenhada “Luís Figo e a Taça Mundial Contra a Tuberculose” tentando sensibilizar a população para o

problema. Para além disso instituiu-se o dia 24 de Março como o dia mundial da luta contra a tuberculose.

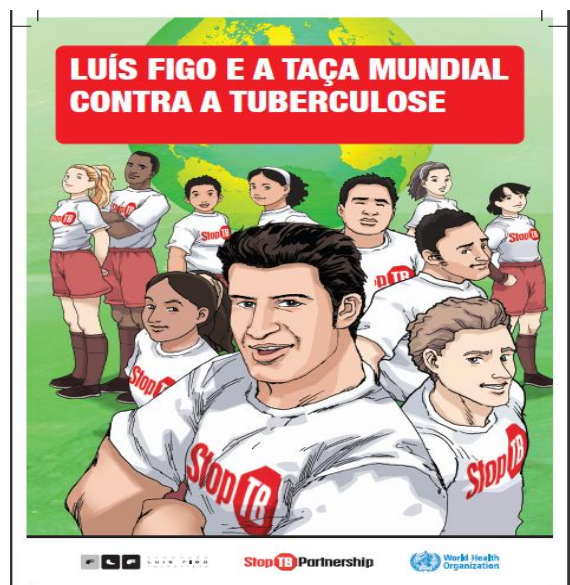


Figura 34 – Banda Desenhada “Luís Figo e a taça Mundial contra a Tuberculose”

Fonte: http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_STB_2008.48_por.pdf. Acedida em 20-05 201

Como ficou provado com a realização deste trabalho esta doença contínua activa nestas duas localidades, contribuindo assim para elevar o alto índice de tuberculose a nível do distrito do Porto. Comparativamente com outros estudos também neste se verifica que os homens são mais atingidos que as mulheres, e a faixa etária onde a tuberculose é mais frequente situa-se entre os 18 e os 50 anos. O número de resistências é baixo assim como a relação Tuberculose/HIV, talvez porque o período de tempo em que o estudo foi realizado não é muito grande, e também muitos dos doentes que são detectados no hospital são encaminhados para o CDP da zona perdendo-se o seu rasto.

Seria interessante comparar os resultados obtidos neste trabalho com os do CDP (Centro de Diagnóstico Pneumológico) da zona, mas tal não foi possível embora










fosse solicitado ao delegado de saúde acesso à sua estatística, o pedido não foi satisfeito.


Em 2007 havia 41 casos de tuberculose na Póvoa de Varzim e 43 em Vila do Conde (Sousa S. 2008). Uma das razões apontadas para tal são as ilhas, casas com más condições, muitas pessoas num espaço diminuto.


Os casos positivos detectados no nosso Hospital são de imediato comunicados ao médico de serviço que acciona de imediato medidas preventivas de isolamento e tratamento, reencaminhando os doentes posteriormente para o CDP da zona.

Para evitar os falsos negativos obtidos por observação de lâminas coradas por ZN, e para termos um diagnóstico mais rápido, seria oportuno futuramente implementar um método mais fiável e rápido como por exemplo a pesquisa de *M.tuberculosis* por PCR através de sondas de DNA.

BIBLIOGRAFIA

-  Abecasis M, Carrilho M. Diagnostico laboratorial das infecções respiratórias superiores e inferiores. Em : Acção Formação; 2004 Nov 18; Portugal, Porto.
-  Álvares E., Lago J. 2009. Diagnóstico de Micobacterioses. Jornadas de bioMérieux.
-  American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention. 2000. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Am. J.Respir.Crit.Care Med, 161:S221-S247.
-  ARS Norte. 2009 Programa de Luta contra a Tuberculose na Região de Saúde do Norte. Centro de Referencia regional para Tuberculose multirresistente.
-  Barreto M.L., Pereira S.M., Ferreira A.A. 2006. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. Jornal de Pediatria; 82: 45-54.
-  Bases Epidemiológicas do controlo da tuberculose. 2001. DGS.
-  Belculfiné D. 2009. Os sanatórios e seu tempo. Pneumologia Paulista. Vol. 22, No.5; 68-70.
-  Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2005 a. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of American. MMWR 2005; 54 (RR-12): 1-81.
-  Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2005 b. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health- Care Settings. MMWR; 54 (RR-17): 1-121.

 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2005 c. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the national Tuberculosis controllers Association and CDC. Guidelines for Using the QuantiFeron®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR; 54 (RR-15): 1-54.

 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009. Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. MMWR. 2009; 58 (RR-03):1-43.

 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde, nº 8 DT de 29/05/2000.


 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde, nº 9 DT de 29/05/2000.


 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde, nº 6 DT de 13/ 03/2001.

 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde, nº 1/ DT de 11/01/2007.


 Circular Informativa Direcção Geral de Saúde, nº 6/ DT de 23/02/2007.


 Circular Informativa Direcção Geral de Saúde nº 14/DT de 05/06/2007.


 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde nº19/DSCS/PNT de 17/10/2007.


 Circular Normativa Direcção Geral de Saúde nº12/DSCS/PNT de 17/07/2008.


 Circular Informativa Direcção Geral de Saúde nº4/PNT de 11/02/2010.


 Diário da República. nº 218 II Série de 20-09-1995.


 Duarte R., Amado J., Lucas H., Sapage JM. 2007. Tratamento da tuberculose latente: revisão das normas. Revista Portuguesa de Pneumologia; XIII (3): 397-418.


 Duarte I., López M. 2009. Importancia del reposo en los sanatorios para tuberculosos Rev Chil Infect 26 (3): 273-278.

 Ducati G., Ruffino-Netto A. Basso A. Santos S. 2006. The resumption of consumption: a review on tuberculosis. Memórias do Inst. Oswaldo Cruz; 697-714.


 DYE, C. et al. 1999. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. The Journal of American Medical Association, v. 28, p.677-686.


 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2008. Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union Stockholm, February; 1-34.


 Flynn J., Chan J., Tuberculosis. 2001. Latency and Reactivation, Infection and immunity, Vol. 69 No 7: 4195-4201.


 Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS, Bailey & Scott's. 2002. Diagnostic Microbiology, Eleventh edition.


 Fujiki A., 2001. TB Bacteriology Examination to Stop TB.


 Gomes M, Freitas M. 2004. Conclusões e Recomendações do 2º Inquérito Serológico Nacional. In: Freitas M, Paixão M. (Eds). 2004. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação, 2º Inquérito Serológico Nacional, Portugal Continental 2001-2002. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde, Portugal


 Gonden M.P., Vikram H. R. 2000. Extra pulmonary Tuberculosis: An Overview. American Family Physician; 72: 1761-1768.


 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (UICTDR). 2007. Understand and Fight Tuberculosis Information for health care professionals. Department of Tuberculosis Control and Prevention. Disponível em <http://www.tbrieder.org/>. Acedido em 15-05-2010.


 Jawahar S. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. 2004. Indian Journal of medical Research, 120: 398-417.


 Lapa Jr, Boéchat N. 2004. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. J. Bras. Pneumol. N. 30: p.388-94.


 Linhas Orientadoras para Programas Nacionais. 2006. (DGS) Direcção Geral de Saúde.


 Linha de Orientação para enfermeiros no cuidado e controle da tuberculose e da tuberculose multirresistente. 2008. Conselho Internacional de Enfermeiras, 2ª edição.


 Manabe YC, Bishai WR. 2000. Latent Mycobacterium tuberculosis – Persistence patience and winning by waiting. Nature Med, Vol.6, p.1436- 1439.


 Manzano JR, Manterola J.M, Ausina V, Sauret J. 2005. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. Arch. Bcopneumol. N. 34. p. 154-157.


 Master R. 1995. Mycobacteriology. In: mangels J, Pezzlo M, editors. Microbiology. p. 301-514


 Melo F, Afiune J. 1993. Transmissão e Imunopatogenia da Tuberculose. Jornal de Pneumologia, mar. Vol. 19, N. 1, p. 19-24.


 Mitchison A. 2005. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. Am J Respir Crit Care Med [periódico na internet]. 5 [acesso em 21fevereiro 2010]; 171:699-706. Disponível em: PubMed; Full Text (PDF).


 Nelson D. 2009. Tuberculose e Toxicodependência. Disponível em: http://www.aidscongress.net/html/pdf/131.pdf?id_comunicacao=131. Acedido em 20-06-2010.


 Nunes C. 2007. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. International Journal of Health Geographic, 6:30-53.


 Palomino JC, Leão SC, Ritacco V. 2007. Tuberculosis from basic science to patient care. TuberculosisTextbook. com First Edition.


 Pereira J. 2008. Análise Comparativa entre tuberculides e tuberculose extrapulmonar. Uma outra face do *Mycobacterium tuberculosis*. Revista Portuguesa de Pneumologia: 391-4007.

 Pina J. 2000. A Tuberculose através os seus Marcos Históricos. In Tuberculose na Viragem do Milénio. Editora Lidel: Lisboa; 9-17.


 Porto A. 2007. Representações Sociais da Tuberculose: estigma e preconceito. Revista de Saúde Pública; 41 (supl.1): 43-49.


 Prieto E, Brum L, David H. Manual de micobacteriologia em saúde pública: princípios e métodos – Instituto de higiene e medicina tropical: Lisboa, Portugal. 1994 Programa nacional vacinação (PNV) disponível em <http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/bcg/index.html>.


 Programa Nacional de luta Contra a Tuberculose. 2010. Dia Mundial da Tuberculose, DGS.


 Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. 2008. Dia Mundial da Tuberculose, DGS.


 Sarah. 2005. Tuberculosis. JAMA, vol. 293, No. 22; 2820.


 Susana Pereira, Odimariles Maria Souza Dantas, Ricardo Ximenes, Mauricio L. Barreto. 2007. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação BCG. Rev Saúde Pública 2007;41 (Supl. 1): 59-66.

 Rodrigues A. 2006/2007 Género Mycobacterium. Género Nocardia. Género Actinomyces, Faculdade de Medicina Universidade do Porto, aula nº14.

 Rosemberg J. 2001. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e actualização. *Bol. Pneumol. Sanit.* [online], vol.9, no.1, p.35-59. Disponível em http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2001000100005&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0103-460X. Acedido em 06-06-2010.

 Saunders M. Cooper M. 2000. Restraining mycobacteria: Role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunology and Cell Biology*; 78: 334-341.

 Selvakumar N., Gomathi M., Rehman F., Narayanan R. 2006. Evolution of a two-reagent cold staining method for detection of acid-fast bacilli. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 6: 728-731.

 Smith J. 2003. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 16:463-96.

📖 Sousa J.P.C., Rodrigues A.m. 2000 Exposto F. Mycobacterium. In Ferreira W.F.C., Sousa J.C.F. (eds). Microbiologia – Volume 2. Editora Lidel: Lisboa, Portugal. P. 85-98.


📖 Sousa S. Taxa da incidência da tuberculose diminui no distrito Porto; 2008 Publicado em U. Porto -Ciências da comunicação; disponível em <http://jpn.icicom.up.pt/2008/05/19>. Acedido em 20-05-2010.

📖 World and Organization Laboratory Services in Tuberculosis Control.1998. Part III: culture. Disponível em: wwwn.cdc.gov/dls/ILA/documents/lstc3.pdf Acedido em 15-04-2010.

📖 WHO. Word Health Organization WHO/HTM/TB/2006. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO Report, 2007 WHO/HTM/TB/2007. Disponível em: www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/full.pdf>. Acedido em 03-03-2010.

📖 WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION.2008. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO Report, 2008. Disponível em www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf>. Acedido em 03-03- 2010.

📖 WHO. Word Health Organization. WHO/HTM/TB/2009. Stop TB Department Bief, 2009 November Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. pag. 87-493. Disponível:http://www.who.int/tb/publications/2009/whobulletindye2009supp_final.pdf Acedido em 07-05-2010.

 Word Health Organization in Global tuberculosis control, A short Update to the 2009 Report disponível em:

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866eng.pdf> Acedido em 17-04-2010.

Acedido em 07-04-2.

ANEXOS

Consentimentos Informados

